UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1944-1945 — N° 117

LE TRAITEMENT

DE

LA SYPHILIS PRIMAIRE ET SECONDAIRE

PAR LES ARSENONES

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le vendredi 6 Juillet 1945

PAR

Henri-Joseph-Marcel DELABAUDE

Né à NAM-DINH (Tonkin), le 2 Juillet 1915

Examinateurs de la Thèse :

MM. JOULIA, professeur..... *Président*

BONNIN, professeur.....

SARIC, agrégé..... *Juges*

DUBARRY, agrégé.....

BORDEAUX

IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS

6, Place Saint-Christoly

1945

DELABAUDE (Henri-Joseph-Marcel)

Le traitement de la syphilis primaire et secondaire par les arsénomes. — Bordeaux, Delmas, 1945. In-8°, 121 p., fig.

(*Thèse Médec. Bordeaux. 1944-1945. N° 117.*)

DELABAUDE (Henri-Joseph-Marcel)

Le traitement de la syphilis primaire et secondaire par les arsénomes. — Bordeaux, Delmas, 1945. In-8°, 121 p., fig.

(*Thèse Médec. Bordeaux. 1944-1945. N° 117.*)

DELABAUDE (Henri-Joseph-Marcel)

Le traitement de la syphilis primaire et secondaire par les arsénomes. — Bordeaux, Delmas, 1945. In-8°, 121 p., fig.

(*Thèse Médec. Bordeaux. 1944-1945. N° 117.*)

DELABAUDE (Henri-Joseph-Marcel)

Le traitement de la syphilis primaire et secondaire par les arsénomes. — Bordeaux, Delmas, 1945. In-8°, 121 p., fig.

(*Thèse Médec. Bordeaux. 1944-1945. N° 117.*)

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1944-1945 — N° 117

LE TRAITEMENT

DE

LA SYPHILIS PRIMAIRE ET SECONDAIRE

PAR LES ARSENONES

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le vendredi 6 Juillet 1945

PAR

Henri-Joseph-Marcel DELABAUDE

Né à NAM-DINH (Tonkin), le 2 Juillet 1915

Examinateurs de la Thèse :

- MM. JOULIA, professeur..... *Président.*
- BONNIN, professeur.....
- SARIC, agrégé..... *Juges.*
- DUBARRY, agrégé.....

BORDEAUX

IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS

6, Place Saint-Christoly

1945

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. DUPÉRIÉ.

ASSESSEUR : M. LABAT.

PROFESSEURS HONORAIRES :

M. DENIGÈS, BEILLE, DUPOUY, A. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ABADIE, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	N.	Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS
id.	DUPÉRIÉ.	Médecine expérimentale	N.
Clinique chirurg. et gynécol.	N.	Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.
Clinique chirurgicale	PAPIN.	Clinique chirurg. inf. et orthop.	LOUBAT.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.	Clin. des maladies infectieuses	DAMADE.
Anatomie pathol. et microsc. clin.	DE GRAILLY.	Chimie biologique et médicale	MACHEBOEUF
Anatomie	VILLEMIN.	Physique méd. et pharmaceutique.	N.
Anatomie générale et histologie.	G. DUBREUIL.	Méd. col. et clin. mal. exotiques.	BONNIN.
Hygiène	LEURET.	Clin. malad. cutanées et syphilit.	JOULIA.
Médecine légale et déontologie	DERVILLÉE.	Clin. des mal. des voies urinaires.	DARGET.
Electroradiol. et clin. d'él. médic.	RÉCHOU.	Clin. mal. nerveuses et mentales.	DELMAS-MARSALET.
Chimie	CHELLE.	Clin. d'oto-rhino-laryngologie	N.
Botanique et matière médicale	GOLSE.	Toxicologie et hygiène appliquée.	LABAT.
Pharmacie	VITTE.	Hydrologie thérap. et climatol.	CREYX.
Physiologie	FABRE.	Clinique odonto-stomatologique.	DUBECQ.
Clin. méd. des mal. des enfants.	FONTAN.		

PÉRY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales). CHARRIER (Chirurgie générale). FAUGÈRE (Obstétrique).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie	DUFOUR.	Chirurgie générale	POUYANNE.
Physiologie	FRANCK.	Obstétrique	N.
Médecine générale	PIÉCHAUD.	id.	MAHON.
id.	N.	Ophtalmologie	N.
id.	N.	Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
id.	BROUSTET.	Dermatologie et syphiligraphie	N...
id.	N.	Physique médicale	N...
id.	SARIC.	Chimie gén. pharm. et toxicol.	CASTAGNOU.
id.	DUBARRY.	Histoire natur. pharmaceutique	GIRARD.
Chirurgie générale	N.	Pharmacie	MESNARD.
id.	MASSÉ.	id.	N.
id.	N.	Histoire natur. méd. et parasitol.	R. MANDOUL
id.	MAGENDIE.		

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	MASSÉ.	Botanique	GIRARD.
Accouchements	MAHON.	Cryptogamie	GIRARD.
Puériculture	FAUGÈRE.	Pharmacie galénique	MESNARD.
Zoologie et parasitologie	R. MANDOUL.	Bactériologie	MOUREAU.
Urologie	N...	Physiologie	Mlle ROUGIER
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.	Chimie biologique	TAYEAU
Ophtalmologie	N.	Parasitologie et biologie appliqu.	PAUTRIZEL.
Anatomie	J. BEAUVIEUX	Pathologie chirurgicale	J. VILLAR.
Chimie minérale	CASTAGNOU.		

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A MON PERE

Médecin Lieutenant-Colonel honoraire des Troupes coloniales.

Qui, par ses exemples quotidiens de dévouement et de probité, a suscité ma vocation médicale.

A MA MERE

En témoignage de ma profonde affection.

A MA FEMME

ET A

MES ENFANTS JEAN-PIERRE ET PATRICK

Puissé-je, par ma conduite, leur inspirer l'amour et le respect de la profession.

A TOUS MES PARENTS ET ALLIES

A MES CAMARADES DE CAPTIVITE

ET EN PARTICULIER A

BLANCHEREAU (A.), ETCHEVERRIGARAY (R.),
GABARRA (J.), MATIGNON (R.), SCHNEIDER (P.)
ET VOISIN (R.)

A MES CAMARADES D'INTERNAT DE LA ROCHELLE

A MES MAITRES DES HOPITAUX
ET DE LA FACULTE DE MEDECINE DE BORDEAUX

Vous nous avez montré par votre exemple la grandeur de la profession médicale, et enseigné, avec un dévouement inlassable, votre Art.

A Monsieur le Docteur Pierre DUREL

Directeur du Laboratoire des Recherches thérapeutiques des Etablissements Specia.

Qui nous a si amicalement ouvert ses dossiers sur la chimie et la toxicité des arsénones, et nous a guidé, éclairé de ses conseils.

Qu'il reçoive ici l'expression de notre vive gratitude.

A Monsieur le Docteur Jean TORLAIS

Chef du Service de Salubrité et du Service de Dermato-Syphiligraphie à l'Hôpital Saint-Louis de La Rochelle.

Qui nous donna le sujet de notre thèse, nous guida avec une si grande obligeance dans la rédaction de ce travail effectué dans son service, mit à notre disposition, au cours du quatrième siège de La Rochelle, sa bibliothèque si complète, son érudition, avec une bonté inlassable.

Qu'il reçoive, ici, le témoignage de notre profonde reconnaissance et de notre entier dévouement.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur JOULIA

Professeur de Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
à la Faculté de Médecine de Bordeaux,
Officier d'Académie.

Qui a bien voulu accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il nous soit permis de lui exprimer notre vive gratitude pour son enseignement et pour le grand honneur qu'il nous fait aujourd'hui.

LE TRAITEMENT

DE

LA SYPHILIS PRIMAIRE ET SECONDAIRE

PAR LES ARSENONES

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

écrite au cours du quatrième siège de La Rochelle
(24 août 1944-8 mai 1945).

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

Si l'arsénone, improprement appelé oxyde d'arsine ou arsénoxyde, a été signalé à l'attention par Ehrlich et Hatta (1913) à propos de la toxicité des solutions de novarsénobenzènes exposées à l'air, l'augmentation de toxicité provenant précisément de l'oxydation du médicament en p-oxy-m-amino-phénylarsénoxyde, c'est aux travaux de Voegtlin et Smith (1920-1921) que remonte d'étude des propriétés thérapeutiques du produit. Chestermann et Dodd (nov. 1927 et août 1929) l'employèrent dans le traitement du pian. Ces auteurs rapportaient plus de 200 observations de malades atteints de pian et traités par une solution d'hydro-chlorure de 3-amino-4-hydroxyphényl-dichlorarsine à 2,5 p. 100 à la dose de 1/5

Pour la clarté du texte, il faut savoir que : Arsphénamine = Arsénobenzol; Néo-arsphénamine = Novarsénobenzol; Mapharsen = Fontarsan; Chlorarsen = Fontarsol.

de centicube, représentant 5 milligrammes de principe actif par kilogramme de poids et par semaine pendant un mois.

En France, Levaditi, M. Pinard et Even (1931), utilisant une solution contenant 2,5 p. 100 d'hydro-chlorure de 3-amino-4-hydroxyphényl-dichlorarsine (Halarsol), constataient que ce produit était 10 fois plus actif que le novarsénobenzol dans le pian. Cependant, chez 15 malades atteints de syphilis primaire, il n'empêchait pas l'éclosion d'accidents secondaires, bien que, chez 3, il négativait la réaction de Vernes.

Les cliniciens américains employèrent en thérapeutique le m-amino-p-oxyphénylarsénoxyde depuis les travaux de Tatum et Cooper aux Etats-Unis (1932). Ils préconisaient des doses de 0 g. 04 à 0 g. 06 tous les quatre à cinq jours. Par la suite, l'usage de la drogue fut considérablement développé et les travaux sur la question sont nombreux : Grühzit (O.-M.), Lindsay (W.-D.), Hendricks (G.) et Dodd (M.-C.), étudiaient expérimentalement le Mapharsen, un arsénoxyde, sa toxicité et son action sur la trypanosomiase et la syphilis expérimentale, et le considéraient comme un produit actif, bien toléré, méritant des études ultérieures (1935). Le même Grühzit avec Dixon (R.-R.) donnaient l'année suivante (1936) les résultats de statistiques portant sur 4.000 malades et 75.000 injections. Ce travail confirmait le précédent. Citons encore les communications de Kulchar (G.-V.) et Barnett (Ch.-W.) (1936), de Marschall (J.-W.) (1937), de Peterson (S.-C.) (1937), de Schamberg (J.-F.), Kolmer (J.-A.) et Brown (H.) sur les relations de l'arsénoxyde avec la toxicité et l'activité thérapeutique de l'arsphénamine et de la néo-arsphénamine, de Jardon et Traenke (1937) portant sur 154 malades intolérants aux arsenicaux (crises nitritoïdes), de Schmidt et Taylor (1937), d'après 15.000 injections faites depuis 1935 à la Clinique municipale de Chicago, d'où il ressort que le médicament paraît convenir particulièrement aux intolérants.

En 1941, Leifer (W.), Chargin (L.) et Hyman (H.-T.) publiaient un important mémoire sur l'arsénothérapie à doses

massives de la syphilis récente au moyen de la méthode au goutte à goutte intraveineux : 157 syphilitiques-hommes avaient été traités par le Mapharsen à des doses de 700 milligrammes environ, en moyenne, avec un pourcentage de 87,6 p. 100 de résultats favorables avec de petites doses du médicament et 86 p. 100 avec des doses fortes. Ces résultats atteignaient 88 p. 100 après une deuxième cure.

L'arsénothérapie à doses massives, au moyen du goutte à goutte intraveineux d'un arsénoxyde, faisait l'objet, la même année (1941), d'un long rapport d'Elliott (D.-C.) et de ses collaborateurs, d'après une expérimentation faite dans 13 grands hôpitaux américains et portant sur 1.600 cas. Ce travail mettait en lumière l'importance sociale d'une méthode qui offre la possibilité d'éliminer l'infection dans 85 p. 100 des cas de syphilis récente, après une cure de cinq jours successifs, et présentait l'avantage d'une guérison rapide de cette maladie. Une discussion (1941) sur les travaux de Leifer et d'Elliott vint préciser certains points de l'aperçu statistique fourni par l'United Health Service. Le Mapharsen représentait un produit arsenical pouvant être administré avec un minimum d'effets toxiques.

En France, dès 1942, P. Durel reprenait l'étude de l'arsénone avec H. Payenneville et Mlle Allinne, vérifiant la bonne tolérance du produit et faisant la constatation originale d'une élimination trois fois plus rapide que celle du novarsénobenzol, d'où la possibilité d'établir une posologie permettant de faire une cure arsenicale en à peu près moitié moins de temps qu'avec le 914.

Une communication de Torlais, Pichevin et Germain, une autre de P. Laugier, à la Société française de dermatologie et syphiligraphie (1943), confirmaient ces premiers résultats. En relation directe avec ces recherches, un article de Vanhaecke, A. Breton et Guidoux, dans la *Presse médicale* (1943), appelait l'attention sur l'importance du système réticuloendothélial dans le traitement de la syphilis, en particulier en ce qui concerne l'arséniémie.

Mouneyrat, pour prendre date, rapportait brièvement (*Progrès médical* du 10 février 1944) les recherches qu'il poursuivait depuis 1938 (mais qu'il n'avait pas publiées jusqu'à cette date) sur les dichlorarsines, en particulier le chlorhydrate de 4-hydroxy-3-aminophényl-dichlorarsine, le 4-hydroxy-3-phosphaminophényl-dichlorarsine, l'acide phényl-dichlorarsine-4-amino-acétique, le 4-hydroxy-3-carbamino-phényl-dichlorarsine, le 3-acétaminophényl-dichlorarsine, l'acide 3-acétamino-phényl-dichlorarsine-4-glycolique, la combinaison sucrée de la 4-hydroxy-3-aminophényl-dichlorarsine, la 4-hydroxy-3-acétaminophényl-dichlorarsine. Il apparaît de cette note que les résultats cliniques, l'action tréponémicide, font des dichlorarsines des agents prophylactiques de premier ordre, nettement supérieurs à l'arsénobenzol et au novarsénobenzol.

A l'hydroxy-4-amino-3-phényl arsénone, on substituait bientôt, en France, un chlorhydrate de l'hydroxy-4-amino-3-phényl-dichlorarsine sous le nom de Fontarsol, et sous celui de Chlorarsen en Amérique. Tompsett (R.-R.), Downs (W.-G.), Mac Dermott (W.) et Webster (B.) leur consacraient une étude d'ensemble, d'après 171 cas de syphilis, dont 117 de syphilis récente. Le produit, peu toxique pour la souris et le lapin, donnait des résultats cliniques et sérologiques au moins aussi rapides que les autres arsenicaux. Un article de P. Durel, dans la *Presse médicale* (1944), constituait une mise au point précieuse du traitement de la syphilis par l'arsénone.

Enfin, le 10 janvier 1945, dans le *Concours médical*, A. Touraine publie un article sur *Les arsénones dans le traitement de la syphilis récente*. Cette étude, très complète et portant sur 75 malades, confirme les travaux de P. Durel et laisse envisager une substitution progressive du Chlorarsen ou du Fontarsol non seulement au 914, tombé en disgrâce auprès de nombreux auteurs, mais aussi au Mapharsen ou au Fontarsan, qui paraissent moins bien tolérés que le Fontarsol.

CHAPITRE II

ETUDE CHIMIQUE

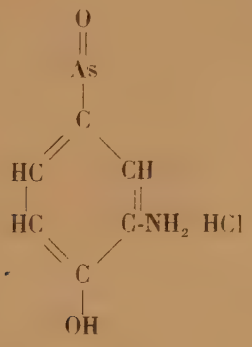
Nous avons utilisé, dans nos recherches pour le traitement de la syphilis récente, successivement deux produits :

— le chlorhydrate d'hydrozy-4-amino-3-phényl arsénone (Arséno 39 ou Fontarsan);

— le chlorhydrate d'hydroxy-4-amino-3-phényl dichlorarsine (2591 RP ou Fontarsol).

I. — *Chlorhydrate d'hydroxy-4-amino-3-phényl arsénone.* (Arséno 39 ou Fontarsan.)

Le Fontarsan correspond à la formule développée suivante :



Son poids moléculaire est 235,5. Il se présente sous forme d'une poudre fine, blanche, légèrement rosée, à faible odeur alcoolique, donnant avec l'eau bidistillée une solution limpide, acide au tournesol : pH = 3,5 environ.

Il se distingue du novarsénobenzol par l'absence de précipité par addition d'une solution de carbonate de sodium (solution à 1 p. 100). Le Fontarsan doit avoir une teneur de

31,84 p. 100 en arsenic, de 15,07 p. 100 en chlore et de 5,94 p. 100 en azote total.

Il est présenté en ampoules d'une contenance de 6 cm³ environ, scellées sous vide et renfermant 0 g. 10 de dérivé arsenical; 10 ampoules correspondent à une série normale de traitement. Ces ampoules ne doivent être ouvertes qu'au moment de l'emploi et utilisées en projetant à leur intérieur 5 cm³ d'eau bidistillée. Le produit se dissout en moussant légèrement.

Les injections doivent être pratiquées uniquement par la voie intraveineuse, suivant les règles habituelles. L'injection paraveineuse doit être rigoureusement évitée.

Posologie.

Nous avons suivi le schéma thérapeutique proposé, comme première base d'étude, par MM. Durel et Payenneville : chez l'adulte, la première injection intraveineuse étant de 0 g. 05 du médicament, les autres de 0 g. 10 tous les deux jours, diluées dans 5 cm³ d'eau bidistillée, le malade étant à jeun.

— Une première série de malades a reçu 10 piqûres (une tous les deux jours), en comprenant la première dose d'essai.

— Une deuxième série de malades a reçu 12 piqûres (une tous les deux jours également), en comprenant la première dose d'essai.

Quatre injections de CyHg à 0 g. 01 ont été faites, au début, chez certains malades, afin d'éviter les phénomènes de réactivation.

— Une troisième série de malades a été traitée, d'abord, par d'autres médicaments antispécifiques (novarsénobenzol, bismuth oléo-soluble), ensuite par le Fontarsan.

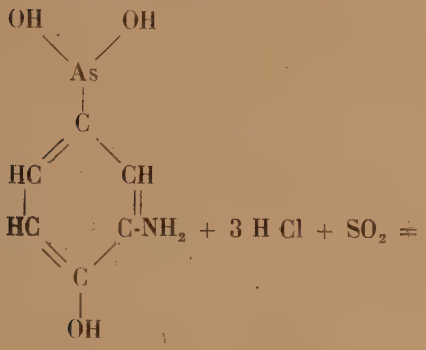
II. — ***Chlorhydrate d'hydroxy-4-amino-3-phényl dichlorarsine.***

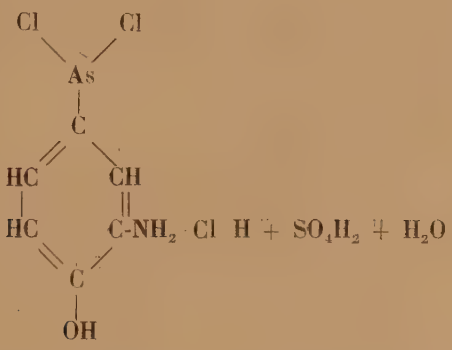
(2591 RP ou Fontarsol.)

Ce produit est un mélange comprenant les ingrédients suivants :

1° *Une base active :* le chlorhydrate d'hydroxy-4-amino-

3-phényl dichlorarsine, qui se prépare en réduisant l'acide hydroxy-4-amino-3-phénylarsinique (matière première du Stovarsol et du Novarsénobenzène) par l'acide sulfureux en milieu chlorhydrique, selon l'équation :





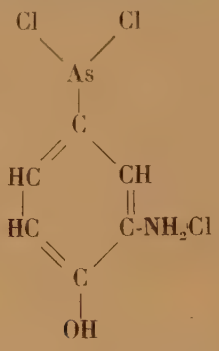
En présence d'une quantité suffisante d'acide chlorhydrique, le chlorhydrate de la dichlorarsine cristallise sous forme d'aiguilles incolores, que l'on isole par filtration.

2° *Un neutralisant :* le carbonate de sodium anhydre.

3° *Un diluant :* le lactose, conforme comme pureté au produit du Codex, a subi un traitement particulier, de façon à être instantanément soluble dans l'eau. Le rôle du lactose est essentiellement d'augmenter la masse du produit à manipuler, de façon à réduire au minimum les petites variations de poids qui se produisent inévitablement au cours du remplissage des ampoules. Celles-ci sont donc toujours exactement dosées en principe actif.

Etude de la base active.

Le chlorhydrate d'hydroxy-4-amino-3-phényl dichlorarsine a pour formule développée la suivante :



a) *Description du produit pur.* — Il a pour poids moléculaire 290, 5. Il se présente sous forme d'une poudre cristalline blanche, stable à l'état sec, d'odeur irritante, facilement soluble dans l'eau en donnant une solution limpide, incolore et très acide : pH = 1,8 (c'est pourquoi on ajoute un alcalin). Il doit contenir 25,81 p. 100 d'arsenic, 4,81 p. 100 d'azote, et 36,66 p. 100 de chlore.

Contrairement au Novarsénobenzol et aussi à l'hydroxy-4-amino-3-phényl arsénone, c'est un corps chimiquement parfaitement défini, c'est-à-dire que l'analyse du produit, tel qu'il est obtenu, donne des chiffres correspondant à ceux calculés à partir de la constitution théorique.

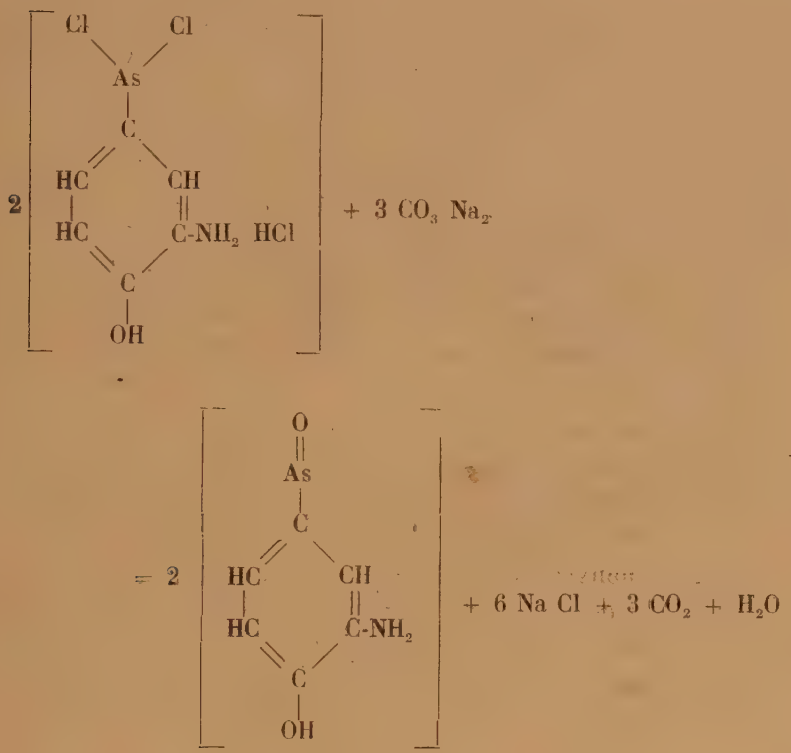
b) *Description du mélange thérapeutique.* — Celui-ci possède la constitution suivante :

— Chlorhydrate d'hydroxy-4-amino-3-phényl dichlorarsine....	24,7 %
— Carbonate de sodium anhydre.....	16,2 %
— Lactose	59,1 %
Le titre en arsenic du mélange terminé est de.....	6,37 %

Il est présenté en ampoules d'une contenance de 6 cm^3 environ, scellées sous vide et renfermant 0 g. 50 de poudre (soit 0 g. 12 de dérivé arsenical actif et 0 g. 38 de mélange tamponné).

En présence d'eau, il se dissout instantanément en mous-

sant légèrement et donne une solution limpide pratiquement neutre : pH = 6,2 à 6,6. En effet, dès qu'il entre en solution, le chlorhydrate d'hydroxy-4-amino-3-phényl dichlorarsine est immédiatement neutralisé et hydrolysé par le carbonate de sodium, selon l'équation :



La teneur en CO_3Na_2 comporte un excès de 20 p. 100 sur la quantité théoriquement nécessaire pour la neutralisation et l'hydrolyse. Si l'on n'ajoute à la dichlorarsine que la quantité strictement voulue de CO_3Na_2, il arrive qu'il reste dans la solution des traces de dichlorarsine incomplètement hydrolysée qui rendent la solution mal tolérée en injection. Avec l'excès du carbonate de sodium, cet incident n'est pas à craindre.

La solution prête à l'emploi contient donc de l'hydroxy-

4-amino-3-phényl arsénone, du chlorure de sodium, du lactose et un peu de bicarbonate de sodium formé par l'action d'une partie de l'acide carbonique sur l'excès de carbonate de sodium.

Ces ampoules ne doivent être ouvertes qu'au moment de l'emploi et utilisées en projetant à leur intérieur 5 cm³ d'eau bidistillée. Le produit se dissout instantanément en moussant légèrement.

Posologie.

Trois posologies ont été proposées par les auteurs qui se sont intéressés à l'arsénone.

1° Tatum et Cooper injectent 0 g. 03 ou 0 g. 04 la première fois, 0 g. 04 ou 0 g. 06 et font 10 à 12 injections par séries, en huit à dix semaines.

2° Chargin et ses collaborateurs injectent 0 g. 24 par jour.

3° Durel et Payenneville pratiquent, chez l'adulte, des séries de 15 injections quotidiennes, la première à demi-dose (0 g. 06), les autres à 0 g. 12, le malade étant à jeun, hospitalisé non alité, le régime n'étant pas modifié.

— Nous avons, chez un premier groupe de malades, suivi cette dernière formule (posologie moyenne).

— Chez un deuxième groupe de malades, nous avons pratiqué des séries de 15 injections, une tous les deux jours, la première à demi-dose, les autres à 0 g. 12.

Nous avons, dans certains cas, fait précéder la série de Fontarsol de 4 à 6 injections de CyHg à 0 g. 01; dans d'autres, nous avons associé un traitement bismuthique.

Nous n'avons pas atteint, ainsi que MM. Touraine et Lortat-Jacob, le chiffre de 20 injections par séries, ceci valant pour un adulte de 60 kilogrammes environ et correspondant à 2 milligrammes par kilo.

Toutefois, si la dose de 0 g. 12 d'arsénone paraît être la dose optima, celle de 0 g. 25, chez l'homme normal (60 kilos), a pu être atteinte en une seule injection intraveineuse (Mar-

ceron, Soc. franç. de dermatol. et syphiligr., Paris, 10 mars 1944). A. Mouneyrat a vu, en effet, que l'arsénoxyde naissant obtenu par dissolution de la dichlorarsine correspondante dans une solution de bicarbonate de soude est toléré à des doses deux fois et demie plus élevées que ce même arsénoxyde préparé d'avance et conservé en ampoules scellées. L'arsénoxyde donné par cette dissolution (cas du Fontarsol, du Chlorarsen et du 4.000 M.) n'est pas différent de l'arsénoxyde type Mapharsen. Mouneyrat et Marceron injectent, par exemple, comme dose maxima, 0 g. 30 de chlorhydrate de la 4-hydroxy-3-amino-phényl dichlorarsine, générateur en solution alcaline du 4-hydroxy-3-amino-phényl arsénoxyde, ce qui correspond à 0 g. 24 d'arsénoxyde, c'est-à-dire une dose deux fois et demie environ plus élevée que la dose maxima injectée par nous jusqu'ici. Cette méthode est la même que celle de Chargin, Leifer, etc., dose qui donne, répétée cinq jours, 1 mort sur 191, d'après Padget, chez l'homme. Ces doses sont répétées tous les deux jours, jusqu'à ce que le malade ait reçu 15 à 16 piqûres, soit, en tout, 2 g. 80 à 3 g. 20 du médicament, en tout point semblable au Fontarsol.

Toutefois, ces doses élevées sont plus expérimentales que pratiques (comme l'a écrit Marceron), et notre expérience personnelle nous a incité, en raison des accidents observés (apoplexie séreuse avec 0 g. 12 par jour), à ne pas dépasser actuellement cette posologie.

Pharmacodynamie de l'arsénone.

L'intérêt des arsénones se comprend surtout si l'on considère la théorie de Voegtlin, qui admet que les arsenicaux trivalents ne sont actifs, dans l'organisme, que par oxydation. Les travaux de Voegtlin ont pour base la recherche de l'action trypanocide du produit. Il s'est adressé à des rats blancs infectés par une souche normale de trypanosomes *equiperdum*. Quelques expériences ont été faites avec une

souche arséno-résistante obtenue accidentellement. Enfin, l'action des doses « clivées » d'arsénoxyde a été étudiée. A cet effet, l'animal infecté reçoit une injection intraveineuse d'une demi-dose minima curative; une autre dose est administrée quinze à trente minutes après. Cette expérience avait pour but de connaître combien de temps le médicament demeure dans le sang sous une forme active.

Bien que l'on soit tenu de compter avec les variations individuelles attribuables à l'hôte, telles que différence de volume de sang, variations du taux d'excrétion, possibilité de transformation du dérivé injecté ainsi que les erreurs venant de la technique, les résultats sont, dans leur ensemble, d'une constance surprenante.

La différence dans le taux d'action chimiothérapique des produits étudiés est un point très important. Lorsqu'on injecte la dose minima curative d'un dérivé du groupe arsénoxyde, le nombre des trypanosomes décroît immédiatement jusqu'à leur destruction complète; cela peut demander de dix à soixante minutes, selon le degré d'infection. Le début immédiat de la réaction et la grande régularité avec laquelle elle se produit montrent que les composés du type arsénoxyde agissent directement sur les parasites, alors que l'injection, deux ou plusieurs fois, d'une dose minima effective de dérivé de type arsénobenzol ou arsenicaux pentavalents ne produit pas de changement dans le nombre des trypanosomes avant une période considérable de temps, jusqu'à six heures pour l'une des expériences. La méthode préliminaire, pendant laquelle le nombre des trypanosomes est pratiquement inchangé, est considérée par Voegtlin comme une période d'attente, et son explication est, pour lui, de la plus haute importance du point de vue pratique aussi bien que théorique. Il pense que cette période d'attente, observée avec les dérivés arsénobenzoliques et pentavalents, est due au fait que ces composés ne possèdent pas de propriété trypanocide par eux-mêmes, mais doivent être transformés en substance active avant de pouvoir agir sur les parasites. Ce changement, néces-

saire pour les dérivés arsénobenzoliques, consiste très probablement en une oxydation à l'oxyde correspondant :

$$R — As = As — R \longrightarrow R — As = O$$

Voegtlin rappelle, à ce sujet, que c'est précisément par oxydation et par hydrolyse du p-oxy-m-amino-phénylarsénoxyde qu'une solution aqueuse légèrement alcaline d'arsphénamine ou une solution aqueuse de néo-arsphénamine augmente rapidement de toxicité après exposition à l'air, fait démontré par Ehrlich. Il attribue cette toxicité au fait que la p-oxy-m-amino-phénylarsénoxyde est, d'après ses propres expériences, sept fois plus toxique pour le rat que l'arsphénamine et dix fois plus toxique que la néo-arsphénamine. Sans doute, l'arsénoxyde n'a-t-elle jamais été isolée de ces solutions vieillies. Mais il est d'autant plus logique de croire que ce composé est formé dans des conditions de ce genre qu'Ehrlich et Bertheim (1912) ont pu oxyder l'arsphénamine au moyen de l'eau oxygénée, en solution alcaline en acide p-oxy-m-amino-phénylarsinique. Le produit intermédiaire dans la réaction serait le p-oxy-m-amino-phénylarsénoxyde (arsénoxyde) qui, pour l'auteur, et d'après ses expériences, exerce une action directe sur les parasites, comme le montre l'absence de période de latence.

D'autre part, et ceci renforce encore sa théorie, Voegtlin a noté qu'une solution aqueuse du sel de sodium d'arsphénamine conservée environ trois heures à 37° exerce une action trypanocide bien supérieure à celle des solutions récemment préparées. La période de latence n'existe plus et l'action trypanocide s'exerce aussitôt, comme dans le cas de l'arsénoxyde.

Enfin, Voegtlin voit une autre preuve de cette action trypanocide de l'arsénoxyde dans le comportement des trypanosomes ou des spirochètes mis au contact d'arsphénamine ou de néo-arsphénamine. Hata (1910) a montré que l'arsphénamine ne détruit pas les spirochètes de la fièvre récurrente dans le tube à expériences, même à une forte concentration

Plaut (1910), Truffi et Sabbia (1911) ont vu que le tréponème de la syphilis n'est pas détruit par de fortes concentrations d'arsphénamine. Cette discordance évidente entre l'action *in vivo* et *in vitro* de l'arsphénamine a donné lieu à une certaine confusion dans l'explication du pouvoir thérapeutique du produit. Certains auteurs ont considéré que l'arsphénamine stimulait la maladie. G. Serra et F. Gagna soutenaient récemment encore cette théorie (1940) à propos de l'action des dérivés pentavalents.

Cette explication ne cadre pas avec le temps si court observé qui ne permet pas la formation des anticorps nécessaires à la destruction des parasites de l'animal infecté.

L'oxydation est d'ailleurs lente et limitée pour les arsenicaux trivalents. Pour Rosenthal, 10 à 12 p. 100 du 914 se transforment en arsénone.

D'autre part, Kolmer et Brown ont préparé un 914 contenant anormalement 35 p. 100 d'arsénone. Or, ce produit agit à des doses moitié moindres que le 914 dans la syphilis du lapin, ce qui donne encore une importance prépondérante à l'arsénone. La plupart des pharmacologistes acceptent, d'ailleurs, l'opinion de Voegtlin, en particulier Kolmer, dans son ouvrage : *Principles and practise of chimiotherapy treatment of syphilis* (oct. 1926).

P. Durel et Mlle V. Ratner ont fait des recherches qui tendent à confirmer aussi la thèse de Voegtlin. Ces auteurs, reprenant l'étude clinique de l'arsénone et l'action *in vitro* des arsenicaux sur le trypanosome (*Tryp. Brucei*), ont constaté que le novarsénobenzol s'est montré actif jusqu'à la dilution de 1/80.000. L'arsénone utilisé sous forme de l'HCl du dichlorure du m-amino-p-oxyphénylarsine le fut jusqu'à la dilution de 1/3.000.000. Ce qui démontre donc que l'arsénone est, *in vitro*, quatre fois plus actif que le 914, alors qu'il l'est dix fois plus *in vivo*. Les actions sont les mêmes si les solutions ont été étuvées deux heures à 37°.

P. Durel a étudié, également, l'action d'un réducteur, l'acide ascorbique, sur la toxicité du novarsénobenzol. Il

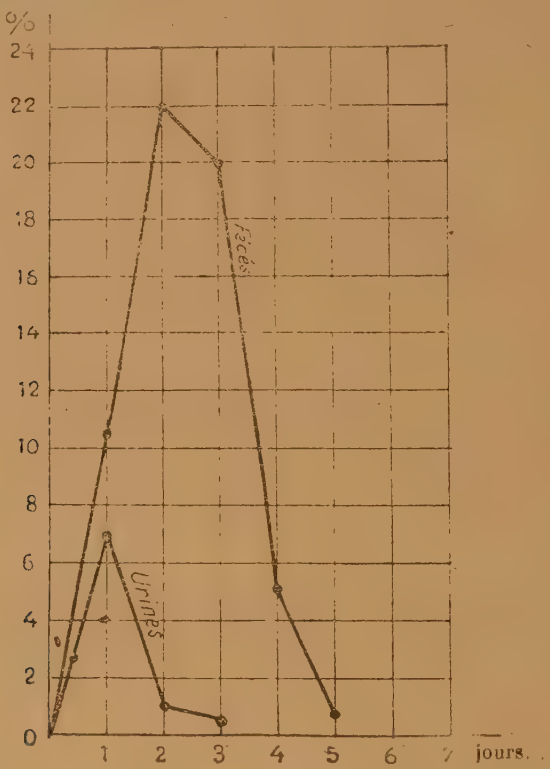
résulte de ces recherches que l'acide ascorbique diminue la toxicité et l'activité du novarsénobenzol, comme si, en empêchant l'oxydation, on entrevoit la libération du principe actif. C'est également l'opinion de Max Vauthey, bien que, pour cet auteur, l'explication ne puisse être invoquée pour d'autres médications chimiques : bismuth, arsenic, mercure, vis-à-vis desquelles l'acide ascorbique possède la même action. L'acide ascorbique a-t-il aussi des propriétés désensibilisantes, comme l'écrit Dainbow (1935) ? L'effet heureux sur les phénomènes d'intolérance arsenicale s'explique, semble-t-il, mieux par une action chimique, l'acide ascorbique diminuant la toxicité du novarsénobenzol.

Elimination de l'arsénone.

Comparée à celle du novarsénobenzol, l'élimination de l'arsénone est beaucoup plus rapide. P. Durel et Mlle Allinne ont constaté que le taux d'arsénone éliminé par l'urine atteint 6 p. 100 le premier jour et 22 p. 100 par les fèces. L'élimination est terminée en quarante-huit heures. Alors qu'après une injection unique de 0 g. 60 de novar, il s'élimine par les urines, le premier jour, 5 p. 100 de l'arsenic injecté et 12 p. 100 par les fèces, l'élimination durant jusqu'au sixième jour.

Si l'on examine ce qui se passe lors d'un traitement complet (plus de 1.000 dosages ont été effectués par ces mêmes auteurs), on observe qu'après chaque injection de novar, l'élimination atteint un taux de 5 à 8 p. 100 de l'arsenic injecté; mais, le lendemain l'élimination retombe à 3 p. 100 pour les petites doses, à 1 p. 100 pour les doses de 0 g. 90. L'élimination n'est pas, en effet, proportionnelle, ce qui permet de penser que l'intervalle de six jours mis entre chaque injection de 0,90 peut être diminué. D'ailleurs, de nombreux syphiligraphes s'écartent de la posologie lentement progressive, ceci dans le but d'obtenir une imprégnation peut-être moins élevée mais plus continue de l'organisme. L'arsé-

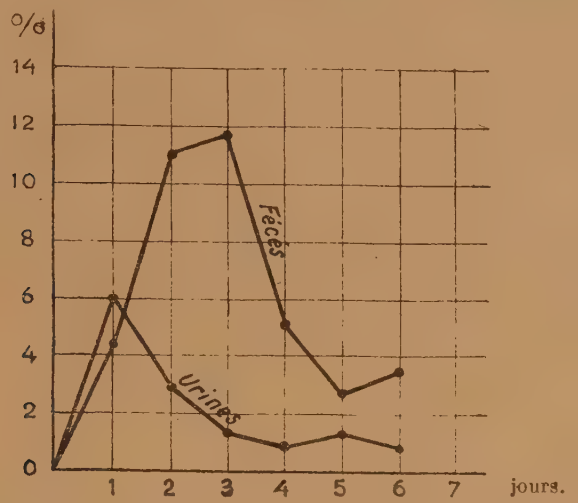
nothérapie par instillations intraveineuses goutte à goutte, selon la technique de Tzanck, a montré qu'il était possible d'employer des doses massives d'arsénobenzol et d'éviter les Wassermann résistants, dont la presque totalité se retrouve chez des sujets irrégulièrement ou insuffisamment traités.



Pourcentage d'arsenic éliminé après une injection de 0 g. 12 de Fontarsol.

L'étude de certaines courbes d'élimination du Fontarsol montre, en particulier, que les injections étant faites, au plus, tous les deux jours, l'élimination oscille entre 10-11 p. 100 et 2 p. 100. Lorsque l'intervalle entre 2 injections dépasse quarante-huit heures, la courbe descend nettement. Il n'y a donc pas d'accumulation. Dans la fin du traitement, les injections sont faites tous les jours : on observe alors un plateau horizontal établi à 10 p. 100, et après 6 injections

quotidiennes, une descente rapide de la courbe. Il n'y avait donc pas accumulation dans l'organisme. Cette absence d'accumulation a été vérifiée par plusieurs dosages dans les mêmes conditions (P. Durel et Mlle Allinne). Ces résultats ont amené à penser qu'il était possible de rapprocher for-



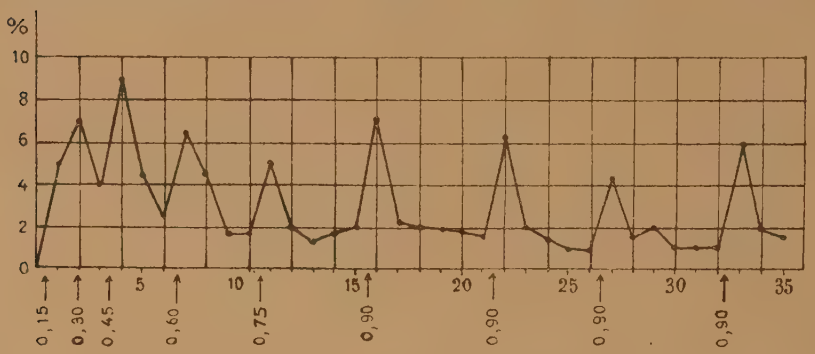
Pourcentage d'arsenic éliminé après une injection de 0 g. 60 de Novar.

tement les injections et même de profiter de la rapidité d'élimination de l'arsénone pour en arriver à l'injection quotidienne.

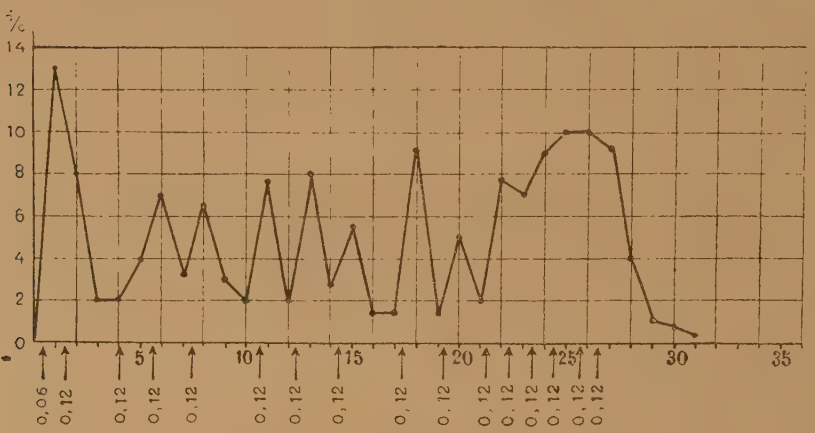
Il est entendu que le rythme des injections arsenicales doit tenir compte de l'état rénal, appréciable par l'épreuve de la P. S. P., des médicaments pouvant être associés : les malades recevant des sulfamides éliminent moins bien l'arsenic pendant la durée de l'élimination des sulfamides (P. Durel et Mlle Allinne).

Pour Vanhaecke, A. Breton et Guidoux, il y aurait lieu de tenir grand compte des fonctions de régulation du système réticulo-endothélial : fixation des substances étrangères, pouvoir antixénique, libération progressive, mais par à-coups, des substances emmagasinées. L'élimination uro-fécale ne serait pas fonction de l'arséniémie. Alors que celle-ci reste élevée pendant plusieurs semaines, l'élimination ne dure que

quelques jours, comme si elle portait sur la quantité d'arsenic excédant la capacité transformatrice des réticulocytes. Plus tard, après son activation dans l'organisme, l'arsenic peut atteindre, dans le sang, une concentration élevée sans traverser le filtre rénal, ce qui serait en faveur d'une com-



Pourcentage d'arsenic éliminé par les urines (Noverséuobenzol).



Pourcentage d'arsenic éliminé par les urines (Fontarsol).

binaison de l'arsenic avec un radical protidique ne pouvant traverser un rein sain. Le S. R. E. jouerait un rôle primordial dans la genèse des accidents survenant au cours du traitement de la maladie syphilitique, qui n'est, d'ailleurs, pour certains, qu'une réticulopathie. L'indice de rétention de rouge congo, déterminé d'après la coloration du sérum prélevé 4 et 60 minutes après l'injection, a montré (G. Scaparone) une

valeur moyenne de 0,37 sur des sujets sains, alors que sur une série de syphilitiques non traités, on obtenait une moyenne de 0,45 à la période primaire et de 0,60 à la période secondaire, pour retomber à 0,50 et 0,46 chez des sujets en période tertiaire et à 0,32 dans les cas de syphilis latente. Les manifestations cutanées et muqueuses, la polyadénopathie, la tuméfaction de la rate augmentant l'étendue du territoire mésenchymateux expliquerait cette élévation de l'indice de rétention.

La novocaïne, qui diminue la sensibilité de l'organisme vis-à-vis du novarsénobenzol, agirait non pas par anesthésie des endothéliums vasculaires et suppression de réflexes vasomoteurs, mais directement sur le S. R. E. en augmentant son pouvoir d'absorption. Il en serait de même des hyposulfites et du carbone intraveineux.

Toxicité des arsénones.

J. Guillain, dans sa thèse sur *L'étude de l'arsénone en thérapeutique à dose moyenne*, consacre un chapitre très complet sur les essais de toxicité effectués en France sur des souris et à l'étranger sur des rats et des lapins.

En juillet 1935, Tatum et Cooper, se servant du Mapharsen, trouvèrent les chiffres suivants :

— Dose maxima tolérée en injection intraveineuse : 20 mg./kg. chez le rat;

— Dose minima mortelle en injection intraveineuse : 25 mg./kg. chez le rat.

En décembre 1935, Grühzit obtient les mêmes chiffres pour le rat. Sur les lapins :

— Dose maxima tolérée en injection intraveineuse : 14 mg./kg.;

— Dose léthale minima moyenne en intraveineuse : 16 mg./kg.

Aux Etats-Unis encore, des essais de toxicité ont été faits sur des chiens. Ceux-ci, recevant de 3 à 4 mg./kg., ont eu

des nausées, de la salivation, des vomissements dans les trois premières heures après l'injection, et une légère albuminurie dans les trois ou quatre premiers jours. Le Service des recherches des Etablissements Parke et Davis, qui ont effectué ces études de la toxicité chronique, a constaté encore que des chiens soumis à un traitement commençant avec 1 ou 2 mg./kg. par semaine ou deux fois par semaine ne montrèrent aucun symptôme d'intoxication :

— Des doses de 3 mg./kg. peuvent ou non donner une légère albuminurie;

— Une dose de 4 mg./kg. produit toujours des vomissements, de la salivation et une albuminurie temporaire.

En France, le Service des recherches thérapeutiques des Laboratoires Rhône-Poulenc, employant le Fontarsol, a trouvé les doses suivantes :

— Chez le rat : dose minima mortelle (intraveineuse), 20 mg./kg.;

— Chez le lapin : dose minima mortelle (intraveineuse), 14 mg/kg.

Mouneyrat, avec différentes chlorarsines injectées en intraveineuses, rapporte, dans le *Progrès médical* du 10 février 1944, les chiffres suivants :

— Chez le lapin :

dose mortelle, 15 à 16 mg./kg.;
dose tolérée, 12 à 14 mg./kg.

Enfin, D. Purel et Mlle Ratner ont étudié la toxicité à la suite d'injections répétées. Ces auteurs, connaissant la beaucoup plus grande rapidité d'élimination de l'arsénone que des arsénobenzènes chez l'homme, ont recherché si les injections répétées d'arsénone seraient mieux tolérées que celles de 914 chez la souris. Ils pratiquent des séries de 5 injections d'arsénone dix fois plus faibles que celles de novarsénobenzol. Les résultats, bien que peu nets, montrent cependant que le 914 a déterminé le plus de morts.

CHAPITRE III

ETUDE CLINIQUE

Notre travail est basé sur l'étude de 93 observations :

41 pour le Fontarsan;

52 pour le Fontarsol.

Fontarsan. — De ces 41 observations, il y a 24 hommes et 17 femmes. Elles se divisent ainsi :

Hommes :

5 syphilis primaires;
5 syphilis primaires et secondaires;
12 syphilis secondaires;
2 syphilis sérologiques.

Femmes :

3 syphilis primaires;
1 syphilis primaire et secondaire;
5 syphilis secondaires;
8 syphilis sérologiques.

Fontarsol. — Les 32 malades traités par le Fontarsol comprennent 19 hommes et 33 femmes, qui se divisent ainsi :

Hommes :

10 syphilis primaires;
3 syphilis primo-secondaires;
4 syphilis secondaires;
1 syphilis sérologique;
1 syphilis tertiaire.

Femmes :

15 syphilis primaires;
1 syphilis primo-secondaire;
14 syphilis secondaires;
2 syphilis sérologiques;
1 hérédo-syphilis avec B.-W. positif.

L'âge des malades varie de 17 à 52 ans.

L'arsénoxyde, devant être injecté tous les jours ou tous les deux jours, doit être réservé à des malades hospitalisés; 92 de nos observations concernent précisément des malades d'hôpital. Un des avantages de l'utilisation du produit est la brièveté de la cure arsenicale, qui peut être terminée en trois semaines. Du point de vue social, ceci a son importance, puisque la durée d'hospitalisation se trouve réduite au minimum.

Action sur les spirochètes du chancre.

La recherche du tréponème s'est montrée négative le lendemain de la première piqûre de Fontarsan.

Il en a été de même avec le Fontarsol.

Dans un cas elle a été trouvée négative après la 2e piqûre seulement. Dans un autre après la 3e. En fait, l'examen n'avait pas été fait avant chaque piqûre pour ces deux cas. Il y a donc incertitude sur le moment exact de la disparition des tréponèmes.

Ces résultats confirment sensiblement ceux obtenus par Durel et Guillemain qui, sur 38 chancres et 4 syphilis secondaires, ont constaté la disparition des tréponèmes :

Après la 1re injection (1/2 dose)	10
Après la 1re ou la 2e	15 (?)
Après la 2e, 3e ou la 4e	1 (?)
Après la 2e seulement	7
Après la 3e seulement	4
Après la 4e seulement	1

(Les chiffres suivis du point d'interrogation (?) correspondent à des cas où l'examen n'a pas été fait journellement et

où il y a une incertitude sur le moment exact de la disparition.)

Notons que la recherche du tréponème a été faite par imprégnation argentique. MM. Levaditi, A. Vaisman, Mlles Schoen et Y. Manin, étudiant le sort du *Treponema Pallidum* sous l'influence thérapeutique de l'arsenic et du bismuth, ont constaté, en effet, une discordance entre les résultats de l'observation sur fond noir et ceux sur coupes imprégnées à l'argent. D. Levaditi et ses collaborateurs ne donnent pas de raisons précises à ces faits. Toutefois, ils émettent l'hypothèse qu'un facteur mécanique et un facteur optique peuvent intervenir.

La médication arsenicale (ou bismuthique) imprime au périplaste tréponémique des modifications physico-chimiques telles qu'il résulte un accroissement de l'adhésivité du spirochète aux tissus qui l'hébergent. Le parasite n'est plus entraîné hors de ce tissu par la lymphe aspirée ni même par une action mécanique plus brutale (écrasement de particules de chancre dans un milieu liquide).

Il apparaît possible aussi que, sous l'influence des mêmes agents thérapeutiques, la réfringence du tréponème subisse des changements rendant invisible le parasite à l'examen sur fond noir, sans en modifier sensiblement ses affinités tinctoriales.

Action sur les chancres.

Tous les malades ont eu leurs accidents cicatrisés avant la fin du traitement.

Fontarsan. — Sur 8 malades traités par le Fontarsan :

3 ont été cicatrisés à la 3e injection;
1 a été cacatrisé à la 4e injection;
1 a été cicatrisé à la 5e injection;
1 a été cicatrisé à la 6e injection;
1 a été cicatrisé à la 7e injection;
1 a été cicatrisé à la 10e injection.

Fontarsol. — Sur 20 malades traités par le Fontarsol :

6 ont été cicatrisés à la 3e injection;
8 ont été cicatrisés à la 4e injection;
3 ont été cicatrisés à la 5e injection;
1 a été cicatrisé à la 6e injection;
2 ont été cicatrisés à la 7e injection.

Action sur les accidents secondaires.

Tous les malades ont eu également leurs accidents cicatrisés avant la fin du traitement.

Fontarsan. — Sur 21 malades traités par le Fontarsan :

4 ont été cicatrisés à la 2e injection (lésions papuleuses et papulo-hypertrophiques);
4 ont été cicatrisés à la 3e injection (dont 3 papuleuses);
2 ont été cicatrisés à la 4e injection (lésions papuleuses et papulo-hypertrophiques);
4 ont été cicatrisés à la 5e injection (dont 1 lésion papuleuse);
3 ont été cicatrisés à la 6e injection (dont 2 lésions papuleuses);
1 a été cicatrisé à la 7e injection;
2 ont été cicatrisés à la 8e injection (dont 1 lésion papuleuse);
1 a été cicatrisé à la 10e injection.

Fontarsol. — Sur 19 malades traités par le Fontarsol :

6 ont été cicatrisés à la 3e injection (dont 3 lésions papulo-squameuses);
2 ont été cicatrisés à la 4e injection (lésions papuleuses);
2 ont été cicatrisés à la 5e injection (lésions papuleuses);
3 ont été cicatrisés à la 6e injection (dont 2 lésions papuleuses);
2 ont été cicatrisés à la 7e injection (dont 1 lésion papuleuse);

2 ont été cicatrisés à la 10e injection (lésions papulo-hypertrophiques);
1 a été cicatrisé à la 13e injection;
1 a été cicatrisé à la 15e injection.

Ces résultats confirment les statistiques antérieures. P. Durel et H. Payenneville ont vu disparaître les lésions :

	Sur 29 Σ1 et 2	Sur 12 Σ1	Sur 11 Σ2
Avant 10 jours....	14	9	1
Entre 10 et 20 jours	13	3	6
Après 20 jours....	2	0	4

avec 15 injections quotidiennes de Fontarsol, la première à demi-dose, les autres à 0 g. 12.

Tompsett (R.-R.), Downs (W.-G.), Mac Dermott (W.) et Webster (B.) déclarent, dans leur mémoire basé sur l'étude de 171 cas de syphilis, dont 117 récentes, que la cicatrisation des lésions primaires et secondaires était rapide et comparable à celle qui est observée après administration des autres arsenicaux.

Nous avons été frappé de la rapidité extrême d'action du médicament, en particulier dans le cas de lésions papuleuses ou papulo-hypertrophiques, qui disparaissaient, dans certains cas, en mois de huit jours. Les pigmentations consécutives aux lésions spécifiques ont généralement disparu à la fin de la série. Les adénopathies satellites subissent très rapidement l'action de l'arsénone, et à la fin du traitement ne sont plus représentées que par des ganglions à peine plus gros que normalement.

Le médicament nous a paru être particulièrement précieux lorsqu'il s'agissait de malades comme les prostituées dont l'hospitalisation est obligatoire. La durée de cette hospitalisation, à un moment où précisément l'encombrement était particulièrement grand, a pu être réduite à un mois, dans le cas d'accidents primitifs avec sérologie négative, ce qui est très appréciable.

***

Chez un seul malade (obs. XLIV), traité pour un accident primitif de la région du frein avec sérologie négative par 15 injections de Fontarsol, nous avons observé, un mois après la fin du traitement, l'apparition de 3 petites ulcérations du reflet balano-préputial, très près de la place du chancre initial, sans adénopathie satellite. Dans la sérosité de ces ulcérations, le tréponème a pu être mis en évidence. Les réactions sérologiques (B.-W., Hecht et Kahn) étaient négatives dans le sang. Un traitement bismuthique a amené rapidement la cicatrisation des accidents. Les réactions sérologiques sont demeurées négatives. Le malade a affirmé n'avoir pas eu de relations depuis sa sortie de l'hôpital.

Superinfection syphilitique ? ou chancre redux ? Nous penchons plutôt vers le second diagnostic, en faveur duquel plaident l'absence d'adénopathies, la négativité des réactions sérologiques, les affirmation aussi du malade, l'action particulièrement énergique du traitement qui, comme l'écrit Marcel Pinard, fait que l'organisme, débarrassé des tréponèmes, n'est plus obligé de se défendre personnellement et permet à des colonies de tréponèmes isolés et abrités de retrouver une virulence d'autant plus grande que l'organisme est sans défense.

On peut admettre aussi que ce malade était arsénorésistant.

Action chez la femme enceinte.

Nous avons utilisé le Fontarsol chez deux femmes enceintes (obs. LIII et LVI). Voici ces deux observations :

Observation LIII.

D... (Léone), 23 ans, femme de ménage, est amenée, le 1er octobre 1943, à l'occasion d'une visite de dépistage. Grossesse de huit mois sans hydramnios. Syphilides papuleuses de la marge de

l'anus et des plis inguinaux. Syphilides ulcéreuses des grandes lèvres, papulo-squameuses palmaires et plantaires. Micro-polyadénopathies inguinales bilatérales. Pédiculose du cuir chevelu. Pyodermites de la nuque et des fesses.

B.-W. + +. Hecht + +. Kahn + +. Urines : albumine, 0; glucose, 0.

Pertes purulentes abondantes. Gono, 0 (col et méat).

Examen général négatif.

Antécédents personnels. — Mariée, mari vivant. Pas d'enfants ni de fausses couches. A eu au mois d'avril 1943 une crise douloureuse abdominale qui a duré deux heures et s'est accompagnée de vomissements bilieux. Un médecin, consulté, a parlé de « crise de foie ». Actuellement, pas de points douloureux abdominaux, en particulier dans la région vésiculaire.

De l'interrogatoire il ressort que la contamination remonterait au quatrième mois de la grossesse.

Du 4 au 7 octobre 1943, 4 injections de CyHg à 0 g. 01.

Du 10 au 26 octobre 1943, 10 injections de Fontarsol, la première à demi-dose, les autres à 0 g. 12, une tous les deux jours. La 4e piqûre a été suivie, au bout de deux heures, d'un vomissement bilieux. Les piqûres suivantes ont été précédées de la prise de XL gouttes d'adrénaline au 1/1.000 et faites sans incidents.

La malade a accouché le 28 octobre 1943 d'un enfant vivant et sain pesant 3 kg. 650. Placenta, 610 grammes.

Les lésions étaient cicatrisées après la 10e piqûre. La série a été poursuivie du 31 octobre au 6 novembre 1943 sans incidents.

17 novembre 1943 : B.-W. + + + +; Kahn + + + +.

25 novembre 1943 : B.-W. + + + +; Kahn + + + +.

3 décembre 1943 : B.W. +; Kahn +.

Urines : Albumine, 0; glucose, 0.

Formule sanguine :

Globules rouges, 5.100.000 par millimètre cube;
Globules blancs, 10.800 par millimètre cube.
Poly éosino, 1;
Poly neutro, 76;

Myélocytes, 1;
Mono, 0,5;
Lympho, 15;
Pas d'hématies nucléées;
Taux de l'hémoglobine, 90 %;
Valeur globulaire, 0,88.

10 décembre 1943 : B.-W. et Kahn négatifs.

Observation LVI.

C... (Anna), 20 ans, domestique, est examinée, le 8 mai 1944, à l'occasion d'une visite de dépistage. Grossesse de quatre mois. Pas d'excès de liquide. Syphilides papulo-hypertrophiques de la vulve et de la marge de l'anus. Roséole du thorax. Végétations vénériennes de la vulve et du vagin. Gale. B.-W. + + + +; Kahn + + + +. Urines : albumine, 0; glucose, 0. Prélèvements (col et méat) : gono, 0.

Examen général négatif.

Antécédents personnels. — Pas d'antécédents pathologiques.

Antécédents héréditaires. — Père et mère vivants et bien portants; 7 sœurs et 2 frères vivants, bien portants.

Du 12 au 23 mai 1944 : 4 Néocardyl.

Du 25 mai au 3 juillet 1944 : 15 injections de Fontarsol et 8 Néocardyl.

Au cours du traitement (30 mai 1944), angine rouge accompagnée de température à 39°6. Urines : albumine, 0. Prélèvement de gorge : pas de bacille diphtérique. Traitement : gargarismes au bicarbonate de soude.

2 juin 1944 : gorge normale.

13 juillet 1944 : B.-W. +; Kahn négatif.

22 juillet 1944 : B.-W. +; Kahn négatif.

Du 4 août au 23 septembre 1944 : 15 Néocardyl.

Urines : albumine, 0.

2 octobre 1944 : B.-W. et Kahn négatifs.

14 octobre 1944 : accouchement à terme d'un enfant vivant, bien constitué, pesant 3 kg. 250. Placenta, 400 grammes.

Ces deux observations nous ont paru particulièrement intéressantes. Elles sont, pensons-nous, les premières concernant l'usage de l'arsénone pendant la grossesse. Dans la première, en particulier, la rapidité d'action du médicament et la brièveté de la série étaient choses précieuses, étant donné le peu de temps dont on disposait pour agir et obtenir le blanchiment avant l'époque de l'accouchement. Toutefois, y aura-t-il toujours utilité à suivre de très près ces traitements, la grossesse imposant des précautions accrues dans l'usage des médicaments arsenicaux (B.-P. Carrière, Ingraham, Lanzenberg et Laugier, Pautrier, Pautrier et Glasser, Madrange, Paley, Portes, Depaillat.)

MALADES TRAITÉS PAR

TABLEAU 1. — *Traitements*

OBSERVATIONS N°	NOM Age Profession Date d'entrée	EXAMEN CLINIQUE	SEROLOGIE	TRAITEMENT
1	B... el A... 21 ans Journalier 5/1/43	Σ2 papulo-squameuse	B W + Hecht +++ Kahn +	11/1/43 à 1/2/43 : 10 injections.
2	L... Raphael 29 ans Electricien 29/8/42	Σ1 et Σ2	B W ++++ Hecht ++++ Kahn ++++	5/9/42 à 12/9/42 : 3 injections Biv. 19/9/42 à 15/10/42 : 10 injections.
3	P... 25 ans Sans profession 14/5/43	Σ1 Tréponèmes + (1)	B W 0 Hecht 0 Kahn 0	14/5/42 à 1/6/42 : 10 injections.
4	D... José 28 ans Peintre 19/9/42	Σ1 et Σ2	B W ++++ Hecht ++++ Kahn ++++	26/9/42 à 27/10/42 : 10 injections.
5	L... Albert 39 ans Manœuvre 15/1/43	Σ2 papulo-squameuse et papulo-érosive	B W ++++ Hecht ++++ Kahn ++++	21/1/43 à 27/1/43 : 4CyHg 0 gr. 01 29/1/43 à 16/2/43 : 10 injections.
6	B... ben H... 24 ans Manœuvre 30/1/43	Σ2 papulo-érosive	B W ++++ Hecht ++++ Kahn ++++	3/2/43 à 8/2/43 : 4CyHg 0 gr. 01. 9/2/43 à 27/2/43 : 10 injections.
7	M... abdel K... 23 ans Manœuvre 5/1/43	Σ2	B W + Hecht +++ Kahn +	8/3/43 à 1/6/43 : 10 injections.
8	G... Andrée 22 ans 29/8/42	Σ2 papulo-hypertrophique, plaques muqueuses.	B W ++++ Hecht ++++ Kahn ++++	31/8/42 à 21/9/42 : 10 injections.
9	Y... Marie-Rose 31 ans Prostituée 28/9/42	Σ1 Tréponèmes ++++	B W 0 Hecht 0 Kahn 0	30/9/42 à 28/10/42 : 10 injections.
10	B... Andrée 44 ans Ouvrière 1/9/42	Plainte contamination Σ1 métrite (gonos +) 2 fausses couches	B W +++ Hecht ++++ Kahn +++	8/9/42 à 28/10/42 : 10 injections.
11	Le S... Céline 26 ans 4/9/42	Σ2 Blennoragie	B W ++++ Hecht ++++ Kahn ++++	5/9/42 à 23/9/42 : 10 injections :
12	L... Ginette 21 ans Prostituée 8/9/42	Σ2 maculeuse Blennoragie Bartholinite	B W ++++ Hecht ++++ Kahn ++++	9/9/42 à 5/10/42 : 10 injections :
13	S... Simone 27 ans Femme de ménage 15/9/42	Σ1 Tréponèmes ++++	B W ++++ Hecht ++++ Kahn ++++	15/9/42 à 17/10/42 : 10 injections.
14	C... Jeannine 17 ans Bonne d'hôtel 2/10/42	Σ1 Tréponèmes ++++ Blennoragie	B W 0 Hecht + Kahn ++	5/10/42 à 23/11/42 : 12 inject. Biv; 10 injections
15	B... Gilberte 25 ans Sans profession 11/1/43	1 enfant né à 8 m. 1/2 mort à 7 mois de méningite. Σ2 papuleuse et papulo-érosive	B W ++++ Hecht ++++ Kahn ++++	16/1/43 à 8/2/43 : 10 injections.

(1) + rares tréponèmes. — ++ peu nombreux tréponèmes. — +++ assez nombreux tréponèmes.

LE FONTARSAN

complets (10 *injections*).

INCIDENTS	RÉSULTATS IMMÉDIATS		TRAITEMENTS ULTÉRIEURS	SÉROLOGIE ULTÉRIEURE
	DISPARITION des ACCIDENTS	SÉROLOGIE		
Sclérose veineuse (10e injection)	3e inj.	25/2/43 B W + Hecht ++++ Kahn +	15/2/43 à 31/3/43 : 12 inj. N. C	13/4/43 B W 0 Hecht 0 Kahn 0
—	à la fin du traitement	22/10/42 B W 0 Hecht 0 Kahn 0	—	—
—	6e inj.	10/6/42 B W 0 Hecht 0 Kahn 0	—	—
—	7e inj.	4/11/42 B W 0 Hecht 0 Kahn 0	—	—
Douleurs abdominales sans diarrhées.	3e inj.	25/2/43 B W. + Hecht ++ Kahn +	16/3/43 : 6 inj. N. C.	Evadé
—	2e inj.	9/3/43 B W 0 Hecht ++ Kahn +	—	16/3/43 B W 0 Hecht ++ Kahn +
—	3e inj.	8/6/43 B W 0 Hecht 0 Kahn 0	—	—
—	6e inj.	2/10/42 B W 0 Hecht + Kahn +	10/10/42 à 2/11/42 : 10 inj. F.	B W 0 8/10/42 Hecht + Kahn +++ 11/11/42 B W 0 Hecht 0 Kahn 0
—	4e inj.	9/12/42 B W 0 Hecht 0 Kahn 0	—	—
—	—	9/10/42 B W ++ Hecht ++++ Kahn ++	15/10/42 à 2/11/43 : 10 inj. F; vomissements bilieux (2e inj.) malgré adrénaline.	12/11/42 B W 0 Hecht 0 Kahn +
—	5e inj.	5/10/42 B W ++ Hecht ++++ Kahn ++	13/10/42 à 2/11/43 : 10 inj. F.	12/11/42 B W 0 Hecht 0 Kahn +
—	8e inj.	16/10/42 B W ++++ Hecht ++++ Kahn ++++	19/10/42 à 1/2/43 : 6 gr. 48 Sulfar + 15 inj. Biv.	11/2/43 B W 0 Hecht 0 Kahn 0
—	à la fin du traitement	26/10/42 B W ++++ Hecht ++++ Kahn ++++	30/10/42 à 19/1/43 : 4 g. 92 Sulfar + 12 Biv.	28/1/43 B W 0 Hecht 0 Kahn 0
—	7e inj.	23/11/42 B W 0 Hecht 0 Kahn 0	—	—
—	6e inj.	19/2/43 B W ++ Hecht ++ Kahn ++	2/3/43 à 16/4/43 : 3 g. 15 N.A.B. + 12 inj. Biv.	25/2/43 B W ++ Hecht ++ Kahn ++ 29/4/43 B W 0 Hecht 0 Kahn 0

++++ très nombreux tréponèmes.

MALADES TRAITÉS PAR

TABLEAU II. — *Traitements*

OBSERVATIONS N°	NOMS Age Profesion Date d'entrée	EXAMEN CLINIQUE	SÉROLOGIE	TRAITEMENTS
16	A... abdel K. 28 ans Manœuvre 5/1/43	Σ1 Tréponèmes ++	B W ++++ Hecht ++++ Kahn ++++	11/1/43 à 1/2/43 : 12 injections.
17	P... Jean 35 ans Plombier 9/1/43	Σ1 Tréponèmes +	B W ++++ Hecht ++++ Kahn ++++	11/1/43 à 1/2/43 : 12 injections.
18	A... ben T... 28 ans Manœuvre 14/1/43	Σ2 papuleuses	B W ++++ Hecht ++++ Kahn ++++	21/1/43 à 27/1/43 : 4 inj. CyHg 0 g 01 28/1/43 à 17/2/43 : 12 injections.
19	Ahmed F... 22 ans Manœuvre 19/1/43	Σ1 Tréponèmes + Blennoragie	B W ++ Hecht +++ Kahn +++	27/1/43 à 31/1/43 : 4 CyHg 0 g. 01 2/2/43 à 23/2/43 : 12 injections.
20	I... Ah S... 33 ans Commerçant 21/5/43	Σ sérologique gale.	B W ++++ Hecht ++++ Kahn ++++	2/2/43 à 18/2/43 : 12 injections.
21	A... ben B... 26 ans Manœuvre 26/1/43	Σ2 ulcéreuses	B W ++++ Hécht ++++ Kahn ++++	26/1/43 à 29/1/43 : 4 CyHg 0 g. 01; 3/2/43 à 23/2/43 : 12 injections.
22	L... ben S... 40 ans Manœuvre 5/2/43	Σ2 papuleuses et papulo-érosives.	B W ++++ Hecht ++++ Kahn ++++	13/2/43 à 17/2/43 : 3 CyHg 0 g. 01; 12/2/43 à 15/3/43 : 12 injections.
23	V... Dominique 21 ans 8/12/42	Σ1 Tréponèmes++++	B W 0 Hecht 0 Kahn 0	19/12/42 à 13/1/43 : 12 injections.
24	T... René 32 ans Charpentier 31/12/42	Σ1 et Σ2 papuleuses, gale	B W ++++ Hecht ++++ Kahn ++++	6/1/43 à 31/1/43 : 12 injections.
25	M... ben B... 22 ans Manœuvre 5/1/43	Σ2 papulo-érosive	B W + Hecht +++ Kahn +	12/1/43 à 3/2/43 : 12 injections.

LE FONTARSAN

complets (12 *injections*).

INCIDENTS	RÉSULTATS IMMÉDIATS		TRAITEMENTS ULTÉRIEURS	SÉROLOGIE ULTÉRIEURE
	DISPARITION des ACCIDENTS	SÉROLOGIE		
—	3e inj.	9/2/43 B W 0 Hecht ++ Kahn +	—	16/2/43 B W 0 Hecht + Kahn +
—	3e inj.	9/2/43 B W ++++ Hecht ++++ Kahn ++++	—	16/2/43 B W ++++ Hecht ++++ Kahn ++++
—	3e inj.	27/2/43 B W + Hecht ++ Kahn ++	3/3/43 à 10/4/43 12 inj. N. C.	12/4/43 B W + Hecht ++ Kahn ++
—	3e inj	4/3/43 B W + Hecht ++ Kahn ++	7/3/43 à 11/5/43 5 g. 70 NAB, 12 inj. N. C.	18/5/43 B W 0 Hecht ++ Kahn ++
—	1e inj.	25/2/43 B W ++++ Hecht ++++ Kahn ++++	Le malade reprenait son traitement au Dispensaire Antivénérien lorsqu'il fut tué au cours du bombardement de la Pallice.	
—	3e inj.	16/3/43 B W 0 Hecht ++ Kahn +	Le malade n'a pas été suivi ultérieurement.	
—	8e inj.	30/3/43 B W +++ Hecht +++ Kahn +++	3/4/43 à 6/5/43 10 inj. Biv.	7/5/43 B W + Hecht +++ Kahn ++
Céphalées 1re inj.	3e inj.	20/1/43 B W 0 Hecht + Kahn +	—	9/2/43 B W 0 Hecht 0 Kahn 0
—	3e inj.	6/2/43 B W ++ Hecht ++ Kahn +++	—	13/2/43 B W 0 Hecht + Kahn + 17/2/43 B W 0 Hecht 0 Kahn 0
—	2e inj.	17/2/43 B W 0 Hecht 0 Kahn 0	—	—

MALADES TRAITÉS PAR LE FONTARSAN

TABLEAU III. — *Malades traités d'abord par d'autres produits que le Fontarsan.*

Observations n°	NOMS Age Profession Date d'entrée	EXAMEN CLINIQUE TRAITEMENTS ANTÉRIEURS	TRAITEMENT par FONTARSAN	INCIDENTS	RÉSULTATS
26	S... Mercédès 29 ans Prostituée 12/9/42	Σ ancienne irrégulièrement traitée. B W ++++ Hecht ++++ Kahn ++++	18/9/42 à 25/9/42 4 inj.	Sclérose veineuse	—
27	G... Germaine 38 ans Serveuse 7/3/42	Plainte en contamination de Σ Mari mort P.G. en 1932 1 enfant mort de méningite à 5 ans. Examen clinique négatif. B W ++++ Hecht ++++ Kahn ++++ 13/3/42 à 30/4/42 : 12 Neocardyl 5/5/42 : B W + Hecht + Kahn ++ 12/4/42 à 12/6/42 : NAB 4 g. 95 + 12 Bivatol. 30/6/42 : B W + Hecht ++ Kahn ++	30/7/42 à 10/8/42 6 inj.	Erythème rubéoliforme, courbature (6e inj.)	La malade n'a pu être suivie ayant quitté la ville.
28	F... Andrée 47 ans 17/6/42	Visite de dépistage. 6 grossesses dont une terminée à 4 mois et l'autre à 6 par fausses couches. Examen clinique négatif. B W + Hecht ++ Kahn ++. 24/6/42 à 24/8/42 : 12 Muthanol 24/8/42 : B W ++ Hecht ++ Kahn ++	3/9/42 à 25/9/42 8 inj.	Vomissements bilieux (4e inj.) sclerose veineuse (8e inj.)	24/11/42 : B W 0 Hecht 0 Kahn 0
29	T... Louise 29 ans Prostituée 5/1/42	Gale Σ sérologique B W ++++ Hecht ++++ Kahn ++++ 7/1/42 à 20/7/42 : 2 traitem. mixtes + 12 Muthanol 21/7/42 : B W ++++ Hecht ++++ Kahn ++++	4/8/42 à 24/8/42 10 inj. F	Douleurs dans le bras (10e inj.)	14/9/42 : B W + Hecht ++ Kahn ++ 18/9/42 à 15/10/42 : 10 inj. F. 20/10/42 : B W + Hecht + Kahn ++
30	G... Yvette 24 ans Serveuse 22/1/42	Hospitalisée pour métrite kystique Σ sérologique B W ++++ Hecht ++++ Kahn ++++ Pas d'antécédents spécifiques 30/1/42 à 14/4/42 : 12 Néocardyl + NAB 5 g 85. 24/4/42 : B W ++++ Hecht ++++ Kahn ++++ 1/5/42 à 24/7/42 : 12 Muthanol Sulfarsénol 6 g. 70 4/8/42 : B W + Hecht ++ Kahn ++	10/8/42 à 2/9/42 10 inj. F.	Nausées (9e inj.)	15/9/42 B W + Hecht ++ Kahn ++

Observations n°	NOMS Age Profession Date d'entrée	EXAMEN CLINIQUE TRAITEMENTS ANTÉRIEURS	TRAITEMENT par FONTARSAN	INCIDENTS	RÉSULTATS
31	G... Simone 21 ans Femme de ménage 24/6/42	Visite de dépistage Exocervicite ulcéreuse. Gonos + B W ++ Hecht ++ Kahn ++ 2/7/42 à 1/9/42 : 12 Muthanol + NAB 5 g. 95 11/9/42 : B W + Hecht ++ Kahn ++	20/9/42 à 15/10/42 10 inj.	—	26/10/42 : B W + Hecht +++ Kahn ++ 2 traitements mixtes terminés le 28/5/43 20/7/43 : B W 0 Hecht 0 Kahn 0
32	G... Alice 28 ans. 3/8/42	Visite de dépistage. Σ2 papulo-érosive de la vulve et de la marge de l'anus. Plaques muqueuses du pilier antérieur gauche de la bouche B W ++++ Hecht ++++ Kahn ++++ 3/8/42 à 23/9/42 : 12 Bivatol + NAB 4 g. 95. 9/10/42 B W 0 Hecht + Kahn +	17/10/42 à 6/11/42 10 inj.	—	18/11/42 : B W 0 Hecht 0 Kahn 0
33	S... Jean 31 ans Maçon 18/2/42	Lichenification diffuse du front et des joues. Prurit intense B W ++++ Hecht ++++ Kahn ++++ a reçu 12 BIV + NAB 4 g 95. Amélioration du prurit mais 27/5/42 : B W ++++ Hecht ++++ Kahn ++++	3/10/42 à 31/10/42 10 inj.	—	10/11/42 : B W ++++ Hecht++++ Kahn++++
34	A... Gonzalès 31 ans Mineur 15/1/42	Σ du prépuce Tréponèmes + B W ++++ Hecht ++++ Kahn ++++ 20/1/42 à 3/4/42 : 15 Néocardyl + NAB 5 g. 85 10/4/42 : B W ++++ Hecht ++++ Kahn ++++ 15/4/42 à 25/5/42 : 12 Quinby 1/6/42 : B W ++ Hecht ++ Kahn ++++ 10/6/42 à 16/7/42 : 18 CyHg 0 g. 01 + NAB 5 g 85 24/7/42 : B W + Hecht ++ Kahn ++++	22/8/42 à 17/9/42 10 inj.	Douleur dans le bras (2e inj.) Céphalées (8e inj.) T. = 38°4 courbature	23/9/42. B W 0 Hecht + Kahn +

MALADES TRAITÉS PAR

TABLEAU IV. — *Traitements*

OBSERVATIONS	NOMS Age Profession Date d'entrée	EXAMEN CLINIQUE	SÉROLOGIE	TRAITEMENTS
35	M... Fernandez 33 ans Terrassier 13/9/42	Σ2 papulo-hypertrophique	B W ++++ Hecht ++++ Kahn ++++	19/9/42 à 29/9/42 : 5 inj. traitement poursuivi par inj. de Bivato.
36	A... Georges 32 ans Chauffeur 9/10/43	Σ1 et Σ2 papuleuse et papulo-squameuse	B W ++++ Hecht ++++ Kahn ++++	13/10/42 à 24/10/42 : 5 inj. traitement poursuivi par inj. de Bivatol
37	B.. Roger 30 ans Marin 20/8/42	Σ1 et Σ2 papulo-squameuse ethylisme	B W ++++ Hecht ++++ Kahn ++++	22/8/42 à 5/9/42 : 7 inj. traitement poursuivi par Bivatol
38	A... ben Ahmed 24 ans Manœuvre 23/9/42	Σ2 papulo-hypertrophique	B W +++ Hecht +++ Kahn ++	16/9/42 à 17/10/42 : 7 inj. traitement poursuivi par inj. Bivatol
39	A.. Hadj 36 ans Manœuvre 16/1/43	Σ2 ulcéreuse	B W ++++ Hecht ++++ Kahn ++++	23/1/43 à 6/2/43 : 9 inj.
40	B... Solange 29 ans Prostituée 16/9/42	Σ sérologique	B W + Hecht ++ Kahn ++	25/9/42 à 5/10/42 : 4 inj. puis Bivatol
41	Madame G.. 37 ans 10/5/42	Σ1 et Σ2 roséole	B W ++++ Hecht ++++ Kahn ++++	10/5/42 à 17/5/42 : 2 inj. Biv. 17/5/42 à 31/5/42 7 inj.

LE FONTARSAN

interrompus du fait d'incidents.

INCIDENTS	RÉSULTATS IMMÉDIATS		TRAITEMENTS ULTÉRIEURS	SÉROLOGIE ULTÉRIEURE
	DISPARITION des ACCIDENTS	SÉROLOGIE		
Sclérose veineuse (8e inj.)	2e inj	5/12/42 B W + Hecht ++ Kahn +++	11/12/42 à 19/1/43 : 9 inj. N.C. NAB 4 g. 80	27/1/43 B W 0 Hecht + Kahn ++
Nausées, vomissements, céphalées, douleurs dans le bras (3e inj.)	2e inj	—	4/11/42 à 25/11/42 : 5 inj. Biv.	25/11/42 B W 0 Hecht 0 Kahn 0
Vomissements bilieux, T. = 38°2, hoquet, injection des conjonctives, rougeurs de la face (7e inj.)	4e inj.	12/10/42 évadé	—	—
Vertiges, Nystagmus provoqué par 30° de rotation à droite et à gauche (7e inj.)	4e inj.	15/11/42 B W 0 Hecht 0 Kahn 0	—	—
Nausées, vomissements, sclérose veineuse (9e inj.)	6e inj.	—	3/3/43 à 10/4/43 : 12 inj. N. C.	14/4/43 B W 0 Hecht 0 Kahn 0
Vomissements bilieux douleurs dans le bras (4e inj.)		—	—	—
Douleur dans le bras (6e et 7e inj.)	3e inj.	10/6/42 B W 0 Hecht 0 Kahn ++	—	—

MALADES TRAITÉS PAR

TABLEAU V. — *Traitements*

OBSERVATIONS N°	NOMS Age Profession Date d'entrée	EXAMEN CLINIQUE	SÉROLOGIE	TRAITEMENTS
42	D... François 39 ans 11/6/43	Σ1 tréponèmes +++	B W 0 Hecht 0 Kahn 0	12/6/43 à 15/6/43 : 4 Cy Hg à Og OI. 16/6/43 à 3/7/43 : 15 inj.
43	N... Marcel 25 ans Maçon 5/8/43	Σ1 et Σ2 érythémato-squameuses, plaques muqueuses	B W ++++ Hecht ++++ Kahn ++++	6/8/43 à 16/8/43 : 7 CyHg à OgOI. 19/8/43 à 1/9/43 : 15 inj.
44	A... Isodoro 19 ans 14/10/43	Σ1 Tréponèmes +++	B W 0 Hecht 0 Kahn 0	12/10/43 à 18/10/43 : 4 CyHg à 0gOI 18/10/43 à 3/11/43 : 15 inj.
45	G... Savao 21 ans 19/6/43	Σ1 Tréponèmes +++	B W + Hecht ++++ Kahn +	23/6/43 à 8/7/43 : 15 inj.
46	P... Pascual 22 ans 11/6/43	Σ sérologique blennorragie	B W + Hecht ++++ Kahn +	29/6/43 à 13/7/43 : 15 inj.
47	G... Antonio 24 ans Manœuvre 3/8/43	Σ1 Tréponèmes +++	B W 0 Hecht + Kahn 0	20/8/43 à 3/9/43 : 15 inj.
48	M... Lucienne 26 ans 19/6/43	Σ sérologique métrite et gale	B W ++++ Hecht ++++ Kahn ++++	28/6/43 à 12/7/43 : 15 inj.
49	P... Anne Interprète 15/6/43	Σ1 et Σ2 mari en traitement pour Σ récente (rosèole).	B W ++++ Hecht ++++ Kahn +	23/6/43 à 7/7/43 : 15 inj.
50	P... Huguette 23 ans Prostituée 18/6/43	Σ2 maculeuses	B W ++++ Hecht ++++ Kahn ++++	23/6/43 à 7/7/43 : 15 inj.
51	M... Marguerite 39 ans 7/9/43	Σ1 Tréponèmes +	B W ++++ Hecht ++++ Kahn ++++	9/9/43 à 13/9/43 : 4 CyHg 0g. 01 14/9/43 à 30/9/43 : 15 inj.
52	C... Simonne 26 ans Prostituée 24/9/43	Σ1 Tréponèmes +++	B W ++++ Hecht ++++ Kahn ++++	30/9/43 à 3/10/43 : 4 CyHg OgOI 4/10/43 à 18/10/43 : 15 inj.
53	D... Léone 23 ans Femme de ménage 1/10/43	Σ2 ulcéreuse et papulo-squameuse. Grossesse de 8 m. Accouch. le 28/10/43. Enfant vivant 3 kg. 650 Placenta 650 gr.	B W ++ Hecht ++ Kahn ++	4/10/43 à 7/10/43 : 4 CyHg OgOI 10/10/43 à 26/10/43 : 10 inj. 31/10/43 à 6/11/43 : 5 inj.

E FONTARSOL

mplets: Une injection tous les jours.

INCIDENTS	RÉSULTATS IMMÉDIATS		TRAITEMENTS ULTÉRIEURS	SÉROLOGIE ULTÉRIEURE
	DISPARITION des ACCIDENTS	SÉROLOGIE		
Choc dentaire premières inj.) uleur dans le bras	4e inj.	10/7/43 : B W 0 Hecht 0 Kahn +	—	17/7/43 : B W 0 Hecht 0 Kahn 0
—	8e inj. accident muqueux 13e inj. accidents cutanés	16/9/43 : B W 0 Hecht 0 Kahn 0	—	—
—	11e inj.	6/11/43 : B W 0 Hecht 0 Kahn 0	—	3/12/43 : 3 ulcérations génitales Tréponèmes + B W 0 Hecht 0 Kahn 0
—	5e inj. Tréponèmes 0 (2e inj.)	16/7/43 : B W 0 Hecht 0	—	—
Choc dentaire (4e et 5e inj.)	—	29/7/43 : B W 0 Hecht + Kahn +	—	6/8/43 : B W 0 Hecht 0 Kahn 0
—	4e inj.	16/9/43 : B W 0 Hecht 0 Kahn +	—	28/9/43 : B W 0 Hecht 0 Kahn 0
—	—	22/7/43 : B W 0 Hecht ++ Kahn +	24/7/43 à 11/8/43 : 6 Bivatol	11/8/43 : B W 0 Hecht 0 Kahn 0
—	3e inj.	20/7/42 : B W + Hecht ++ Kahn +	21/7/43 à 31/8/43 : 12 Bivatol	6/9/43 : B W 0 Hecht 0 Kahn 0
—	13e inj.	20/7/43 : B W ++++ Hecht ++++ Kahn ++++	21/7/43 à 27/7/43 : 12 Bivatol 29/9/43 à 18/11/43 : NAB 6 g 75	6/9/43 : B W 0 Hecht + Kahn + 24/9/43 : B W 0 Hecht + Kahn + 29/12/43 : B W 0 Hecht 0 Kahn 0
Sensibilité de la égion vésiculaire (13e inj.)	4e inj.	14/10/43 : B W ++ Hecht + Kahn +	12 Bivatol	21/10/43 : B W + Kahn + 30/10/43 : B W + Hecht +
uleur dans le bras 3e; 4e et 5e inj.)	7e inj.	28/10/43 : B W 0 Kahn +	10/11/43 à 16/11/43 : 3 Bivatol + NAB 0,30 et 0,40	9/11/43 : B W ++++ Kahn ++ 16/11/43 : B W 0 Kahn +
missement bilieux (4e inj.	10e inj.	17/11/43 : B W ++++ Kahn ++++	—	25/11/43 : B W +++ Kahn ++++ 3/12/43 : B W + Kahn + 10/12/43 : B W 0 Kahn 0

MALADES TRAITÉS PAR

TABLEAU VI. — *Traitements*

OBSERVATIONS N°	NOMS Age Profession Date d'entrée	EXAMEN CLINIQUE	SÉROLOGIE	TRAITEMENTS
54	P... Danielle 23 ans Prostituée 13/10/43	Σ1 Tréponèmes +++	B W ++++ Kahn ++++	15/10/43 à 19/10/43 : 4 Cy Hg 0g01 21/10/43 à 18/11/43 : 15 inj.
55	G... Héloise 21 ans Femme de ménage 28/10/43	Herédo Σ (asymétrie faciale) langue scrotale	B W + Kahn +	4/11/43 à 7/11/43 : 4 Cy Hg 0g01 8/11/43 à 7/12/43: 15 inj.
56	C... Anna 20 ans Domestique 8/3/44	Σ2 papulo-hypertrophique, grossesse de 4 mois.	B W ++++ Kahn ++++	12/3/44 à 23/3/44 : 4 Néocardyl 24/3/44 à 3/7/44 : 15 inj.
57	L... Lucienne 22 ans Prostituée 16/6/44	Σ1 Tréponèmes +++	B W 0 Kahn 0	22/6/44 à 22/7/44 : 15 inj.
58	G... Georgette 21 ans Prostituée 6/7/44	Σ sérologique adénopathies cervicales postérieures	B W ++++ Kahn +++	16/7/44 à 19/8/44 : 15 inj.
59	O... Suzanne 19 ans Femme de ménage 12/3/44	Σ2 papulo-hypertrophique	B W ++++ Kahn ++++	12/3/44 à 23/3/44 : 4 Néocardyl 24/3/44 à 26/6/44 : 15 inj.
60	L... Henriette 27 ans Prostituée 22/1/44	Σ2 maculeuses	B W ++++ Kahn ++++	22/1/44 à 1/2/44 : 4 Bivatol 2/2/44 à 1/3/44 : 15 inj.
61	P... Léontine 23 ans Prostituée 21/3/44	Σ1 tréponèmes +++	B W 0 Kahn 0	28/3/44 à 4/4/44 : 4 Néocardyl 5/4/44 à 8/5/44 : 15 inj.

E FONTARSOL

omplets. (Une injection tous les deux jours.)

INCIDENTS	RÉSULTATS IMMÉDIATS		TRAITEMENTS	SÉROLOGIE
	DISPARITION des ACCIDENTS	SÉROLOGIE	ULTÉRIEURS	ULTÉRIEURE
—	5e inj.	30/12/43 B W 0 Kahn 0	—	—
—	—	17/12/43 B W 0 Kahn 0	—	—
—	6e inj.	13/7/44 B W + Kahn 0 27/7/44 B W + Kahn 0	4/8/44 à 23/9/44 : 15 Neocardyl.	30/9/44 B W 0 Kahn 0
—	3e inj.	2/5/44 B W 0 Kahn 0	—	—
39°2 (1re inj.)	—	29/8/44 B W + Kahn ± 7/9/44 B W 0 Kahn 0	—	—
Choc dentaire (13e inj.)	—	6/7/44 B W + Kahn 0 15/7/44 B W ± Kahn 0	18/7/44 à 24/8/44 : 12 Neocardyl.	2/9/44 B W 0 Kahn 0
—	3e inj.	13/3/44 B W 0 Kahn 0	—	—
—	3e inj.	15/5/44 B W 0 Kahn 0	—	—

MALADES TRAIT

TABLEAU VII. — *Traitements comple*

OBSERVATIONS N°	NOMS Age Profession Date d'entrée	EXAMEN CLINIQUE	SÉROLOGIE	TRAITEMENTS
62	G... Denise 23 ans Femme de ménage 25/7/44	25/7/44 Dépistage Blennoragie Σ 1 en voie de cicatrisation	B W ++++ Kahn ++++	25/7/44 à 5/9/44 : 6 Néo Cardyl 5/9/44 à 9/10/44 : 15 injections.
63	H... Juliette 22 ans Femme de ménage 11/8/44	Σ 1 papuleuses	B W + Kahn ++++	21/8/44 à 5/9/44 : 6 Néo Cardyl 5/9/44 à 9/10/44 : 15 injections + 6 Néo cardyl.
64	M... Claire 20 ans Femme de ménage 18/7/44	Angine diphtérique Σ 2 plaques muqueuses.	B W ++++ Kahn ++++	9/8/44 à 18/8/44 : 5 CyHg 0 g. 01 25/8/44 à 9/10/44 : 15 injections
65	S... Nélie 20 ans Cuisinière 7/8/44	Σ1 Cicatrisée Adénopathies inguinales caractéristiques.	B W ++++ Kahn ++++	19/8/44 à 5/9/44 : 6 Néo Cardyl 6/9/44 à 7/10/44 : 15 injections + 6 Néo Cardyl
66	Ch... Odette 28 ans Prostituée 27/9/44	27/9/44 Σ1 Tréponèmes +++	B W + Kahn +	4/10/44 à 1/11/44 : 15 injections.
67	P... Jean 46 ans Electricien 1/8/44	Σ1 et Σ2 papulo-érosives tréponèmes +	B W ++++ Kahn ++++	5/8/44 à 21/8/44 : 5 Bivatol 22/8/44 à 23/9/44 : 15 injections.
68	M... Christian 21 ans Mécanicien 11/9/44	Σ1 Tréponèmes +++	B W 0 Kahn 0	13/9/44 à 22/10/44 : 10 Bivatol + 15 injections.
69	K... Mohahmed 30 ans Manœuvre 21/12/43	Σ3 et ostéopériostite tibia droit.	B W +++ Kahn +	10/1/44 à 9/2/44 : 15 injections.
70	D... Norbert 20 ans Marin 7/10/44	Σ1 Tréponèmes +	B W 0 Kahn 0	9/10/44 à 12/11/44 : 15 injections.

PAR LE FONTARSOL

Une injection tous les deux jours.

INCIDENTS	RÉSULTATS IMMÉDIATS		TRAITEMENTS ULTÉRIEURS	SÉROLOGIE ULTÉRIEURE
	DISPARITION des ACCIDENTS	SÉROLOGIE		
—	6e inj.	25/10/44 B W 0 Kahn 0	—	—
—	5e inj.	18/10/44 B W ± Kahn ++	—	28/10/44 B W ± Kahn ± 17/11/44 B W 0 Kahn 0
—	7e inj.	21/10/44 B W 0 Kahn 0	—	—
—	—	18/10/44 B W 0 Kahn 0	—	—
Tréponèmes 0 1re piqûre. Urticaire (12e piq.)	3e inj.	10/11/44 B W 0 Kahn 0	—	—
Sensations de chaleur dans la bouche (2e inj.)	3e piq.	5/10/44 B W 0 Kahn 0	—	—
Fatigue générale anorexie impétigo de la face (à la fin du traitement).	3e piq.	A été évacué.	—	—
Choc dentaire aux 6 prem. inj. Atténué par Antergan Larmoiement (13e piq.)	13e piq. persiste une pigmentation	19/2/44 B W + Kahn ± 29/2/44 B W +++ Kahn ++++ 7/3/44 B W ++ Kahn 0	4/3/44 à 1/4/44 : 10 Bivatol 12/4/44 à 19/5/44 : 12 extraits hépatiques.	3/6/44 B W ± Kahn ±
Choc dentaire aux 6 premières piqûres 38°5 (1re piq.) 38° (4e piq.) 38° (8e piq.)	3e piq.	16/11/44 B W 0 Kahn 0	—	—

MALADES TRAITÉ

TABLEAU VIII. — *Traitements interrompus du fa*

OBSERVATIONS N°	NOMS Age Profession Date d'entrée	EXAMEN CLINIQUE	SÉROLOGIE	TRAITEMENTS
71	J... Suzanne 27 ans Prostituée 25/8/43	Σ1 Tréponèmes +++	B W 0 Hecht 0 Kahn 0	29/8/43 à 2/9/43 : 4 CyHg 0 g. 01 3/9/43 : 1/2 inj. puis NAB.
72	H... Louise 22 ans 21/7/43	Σ2 Erythémato-squameuse	B W +++ Hecht +++ Kahn +++	29/7/43 à 1/8/43 : 4 CyHg 0 g. 01 2/8/43 à 3/8/43 : 2 injections. 3/8/43 à 17/9/43 : 12 Biv.
73	L... Jeannine 38 ans Femme de ménage 22/9/43	Σ2 papuleuses Blennoragie	B W ++++ Hecht ++++ Kahn ++++	27/9/43 à 30/9/43 : 4 CyHg 0 g. 01 2/10/43 à 5/10/43 : 3 injections. 27/11/43 : 15 Biv.
74	M... Georgette 17 ans 29/9/43	Σ1 Tréponèmes +++	B W 0 Hecht + Kahn +	6/10/43 à 10/11/43 : 4 CyHg 0 g. 01 12/10/43 à 15/10/43 : 3 inj puis Biv.
75	F... Gilberte Femme de ménage 23 ans 28/10/43	Σ2 papulo ulcéreuse et papulo-squameuse	B W ++++ Kahn +	31/10/43 à 5/11/43 : 5 CyHg 0 g. 01 7/11/43 à 16/11/43 : 10 injections. 27/11/43 à 13/12/43 : 6 Bivatol.
76	R... Jacqueline 17 ans Journalière 7/7/43	Σ2 papulo-hypertrophique, blennoragie	B W ++++ Hecht ++++ Kahn ++++	9/7/43 à 14/7/43 : 6 injections.
77	R... Raymonde 17 ans Journalière 7/8/43	Σ1 Tréponèmes ++++	B W 0 Hecht 0 Kahn 0	11/8/43 à 20/8/43 : 6 CyHg 0 g. 01 21/8/43 à 3/9/43 : 12 injections.
78	D... Raymonde 31 ans 21/7/43	Σ2 papuleuse	B W ++++ Hecht +++ Kahn ++++	24/7/43 : CyHg 0 g. 01 26/7/43 à 31/7/43 : 6 inj. puis 12 Bivatol
79	B... Andrée 20 ans Prostituée 23/7/43	Σ1 Tréponèmes +++	B W 0 Hecht 0 Kahn 0	10/8/43 à 20/8/43 : 7 CyHg 0 g. 01 23/8/43 à 31/8/43 : 9 injections.
80	S... Antonia 30 ans Prostituée 10/7/43	Σ1 Tréponèmes +++ Blennoragie	B W + Hecht + Kahn 0	12/7/43 à 19/7/43 : 8e injection
81	H... René 35 ans Manœuvre 28/6/43	Σ2 papulo-érosive, marié, femme vivante, 2 enfants morts en bas âge de méningite	B W + Hecht ++++ Kahn ++	1/7/43 à 6/7/43 : 6 inj. + 12 Biv.

PAR LE FONTARSOL

d'incidents. Une injection tous les jours.

INCIDENTS	RÉSULTATS IMMÉDIATS		TRAITEMENTS ULTÉRIEURS	SÉROLOGIE ULTÉRIEURE
	DISPARITION des ACCIDENTS	SÉROLOGIE		
Vomissements T. = 37°8.	—	B W 0 Hecht 0 Kahn 0	—	—
Choc dentaire très violent vomissements bilieux (2e inj.)	2e inj.	27/9/43 B W 0 Hecht 0 Kahn 0	—	—
Choc dentaire (1re inj.) sclérose veineuse (3e inj.)	3e inj.	6/12/43 B W 0 Hecht 0 Kahn 0	—	—
T. = 39°2. (1re inj.). T. = 39°5. et vomissements (3e inj.)	—	27/11/43 B W 0 Hecht 0 Kahn 0	—	—
Erythème (10e inj.)	6e inj.	20/12/43 B W + Kahn +	—	—
Apoplexie séreuse Décès (6e inj.)	—	—	—	—
Petits vomissements (5e inj.)	5e inj.	16/9/43 B W 0 Hecht 0 Kahn 0	—	—
Sclérose veineuse (6e inj.)	4e inj.	24/9/43 B W 0 Hecht ++ Kahn 0	1/10/43 à 19/4/43 : 12 Bivatol.	1/10/43 B W + Kahn + 29/11/43 B W 0 Kahn 0
Douleur dans le bras (6e inj.) Sclérose veineuse (9e inj.)	4e inj.	21/10/43 B W 0 Hecht 0 Kahn 0	—	—
T. = 40.4 (8e inj.)	4e inj.	—	19/7/43 à 7/9/43 : 12 Bivatol	17/9/43 B W 0 Hecht 0 Kahn 0
Erythème rubéoliforme, céphalée, nausées, vomissements, arthralgies (6e inj.)	3e inj.	4/9/43 B W 0 Hecht 0 Kahn 0	—	—

MALADES TRAITÉS

TABLEAU IX. — *Traitements*

OBSERVATIONS N°	NOMS Age Profession Date d'entrée	EXAMEN CLINIQUE	SÉROLOGIE	TRAITEMENTS
82	T... Jacques 40 ans 17/7/43	Σ2 papuleuses, adénopathies inguinales	B W ++++ Hecht ++++ Kahn ++++	21/7/43 à 24/7/43 : 4 CyHg 0 g. 01 30/7/43 à 8/8/43 : 10 injections
83	G... Isidoro 35 ans Maçon 24/7/43	Σ1 Tréponèmes +++	B W 0 Hecht 0 Kahn 0	26/7/43 à 30/7/43 : 4 CyHg 0 g.01 30/7/43 à 12/8/43 : 13 injections.
84	F... Georges 40 ans 20/7/43	Σ2 papulo-hypertrophiques	B W ++++ Hecht ++++ Kahn ++++	2/8/43 à 13/8/43 : 11 injections.
85	R... Jules 22 ans Manœuvre 3/7/43	Σ1 Tréponèmes +++	B W 0 Hecht 0 Kahn 0	7/7/43 à 12/7/43 : 4 injections.
86	B... Yvonne 29 ans 21/10/42	Σ2 papulo-érosive	B W ++++ Hecht ++++ Kahn +++	28/10/42 à 6/11/42 : 5 injections. 7/11/42 à 24/12/42 : 8 Biv.
87	B... Aline 23 ans Prostituée 10/12/43	Σ1 Tréponèmes ++	B W 0 Kahn 0	11/12/43 à 14/12/43 : 4 CyHg 0 g. 01 15/12/43 à 21/12/43 : 5 injections.
88	S... bel Hanion 36 ans Manœuvre 6/11/43	Σ2 papulo-squameuse	B W anticomplémentaire Kahn +++	12/11/43 à 16/11/43 : 5 CyHg 0 g. 01 24/11/43 à 1/12/43 : 7 injections.
89	L... Simonne 31 ans Cuisinière 25/4/44	Σ1 Tréponèmes +++	B W + Kahn +++	26/4/44 à 5/5/44 : 5 Néocardyl + 8/5/44 à 1/6/44 10 inj.
90	L... Suzanne 21 ans Prostituée 13/11/42	Σ1 Tréponèmes +++	B W 0 Hecht 0 Kahn 0	16/11/42 à 7/12/42 : 10 injections.
91	M... Jeannine 29 ans Prostituée 9/9/44	Σ1 papulo-squameuse	B W ++++ Hecht ++++ Kahn ++++	12/9/44 à 17/9/44 : 3 injections.
92	D... ben Abdel 52 ans Manœuvre 13/10/43	Σ1 Tréponèmes +	B W ++++ Hecht ++++ Kahn ++++	18/10/43 à 21/10/43 : 4 CyHg 0 g. 01 23/10/43 à 4/11/43 : 10 injections.
93	G... Pierre 20 ans Employé de la S.N.C.F. 1/2/44	Σ1 et Σ2 papulo-hypertrophiques, blennorragie	B W ++++ Kahn ++++	2/2/44 à 22/3/44 : 15 Bivatol + 12 injections.

PAR LE FONTARSOL

interrompus par le fait d'incidents.

INCIDENTS	RÉSULTATS IMMÉDIATS		TRAITEMENTS	SÉROLOGIE
	DISPARITION des ACCIDENTS	SÉROLOGIE	ULTÉRIEURS	ULTÉRIEURE
Choc dentaire (7 premières inj.) Sclérose veineuse (10e inj.)	6e inj.	21/8/43 B W ++++ Hecht ++++ Kahn ++++	28/8/43 à 7/10/43 : 12 Bivatol.	13/10/43 B W 0 Hecht 0 Kahn 0
T. = 39°5 (12e inj.)	4e inj. Tréponèmes 0 3e inj.	4/9/43 B W 0 Hecht 0 Kahn 0	—	—
Sclérose veineuse (11e inj.)	4e inj.	30/8/43 B W ++++ Hecht ++++ Kahn ++++	2/9/43 à 28/9/43 : 7 Bivatol 28/9/43 à 13/10/43 : 5 Bivatol	29/9/43 B W + Hecht ++ Kahn ++ 20/10/43 B W + Hecht + Kahn + 27/10/43 B W 0 Hecht 0 Kahn 0
Choc dentaire (2e inj.) Vomissements (4e inj.)	—	—	13/7/43 à 25/8/43 : 12 Bivatol	11/9/43 B W 0 Hecht 0 Kahn 0
Erythème scarlatiniforme (5e inj.)	—	5/1/43 B W 0 Hecht 0	—	—
T. = 39°8 vomissements (5e inj.)	—	—	23/12/43 à 28/1/44 : 12 Biv.	7/2/44 B W 0 Kahn 0
Vomissements T. = 39°4 (7e inj.)	7e inj.	—	29/12/43 à 23/1/44 : 15 Biv.	1/2/44 B W 0 Kahn 0
T. = 37°9 nausées, vomissements (10e piq.)	4e inj.	19/6/44 B W 0 Kahn + 27/6/44 B W 0 Kahn 0	—	—
Sclérose veineuse (10e inj.)	4e inj.	17/12/42 B W 0 Hecht 0 Kahn 0	—	3/1/43 B W 0 Hecht 0 Kahn 0 10/2/43 B W 0 Hecht 0 Kahn 0
Céphalées, nausées, vomissements (3e inj.)	3e inj.	—	19/9/44 à 27/10/44 : 12 Néocardyl	B W 0 Kahn 0
Sclérose veineuse (10e inj.)	7e inj.	22/11/43 B W ++++ Kahn ++	30/11/43 à 20/1/44 : 15 Bivatol.	29/1/44 B W 0 Kahn 0
Vomissements (12e inj.)	$\sum 1$ (5e inj.) $\sum 2$ (10e inj.)	31/3/44 B W 0 Kahn 0	—	—

CHAPITRE IV

ACTION SUR LA SEROLOGIE

Chez tous les malades, nous avons pratiqué la recherche de l'état sérologique au début de chaque traitement et dix jours après la fin de chaque série. Ensuite, de huit jours en huit jours. Le prélèvement de sang a toujours été fait le matin après un jeûne de douze heures, condition à laquelle certains auteurs (Weissenbach) attachent une grande importance.

Fontarsan.

Sur 24 cas de syphilis primaire et secondaire que nous avons pu suivre pendant plusieurs semaines après le traitement d'attaque, 9 ont eu leur sérologie négative à la fin du premier traitement, 2 à la suite d'une deuxième série de Fontarsan, 4 après une deuxième série mixte ou arsenicale. Ce qui porte à 62 p. 100 le chiffre de négativation, chiffre légèrement inférieur à celui des statistiques précédentes (Durel, 75 p. 100). Le Kahn est demeuré faiblement positif une fois, le Kahn et le Hecht le sont demeurés trois fois, le B.-W. trois fois.

Sur 3 malades traités à la période présérologique, 2 sont demeurés négatifs. Chez le troisième, nous avons noté un crochet de positivité dix jours après la fin du traitement (Hecht +, Kahn +); huit jours plus tard, toutes les réactions étaient redevenues négatives (obs. XXIII).

Rappelons à ce sujet que l'existence d'un crochet de positivité décrit par Clément Simon, Gastinel et Tzanck a été recherchée à nouveau chez 20 malades hospitalisés pour syphilis préhumorale, par MM. Lucien Perrin, J. Leclerq et E. Fontaine. Il résulte de la communication de ces auteurs

que ce crochet apparaît dans 90 p. 100 des cas et porte, dans la grande majorité des cas, sur la réaction de Hecht et de Kahn. Tous ces malades ont été soumis, dès le début, à un traitement arséno-bismuthique intensif et ont fait l'objet de séro-réactions renouvelées deux fois par semaine pendant les deux premiers mois de leur traitement; 9 syphilis sérologiques, dont 4 syphilis arséno et bismutho-résistantes, ont été traitées par le Fontarsan, 4 ont été négativées avec une ou deux séries d'injections.

Fontarsol.

Sur 33 cas de syphilis primaire et secondaire que nous avons pu suivre pendant plusieurs semaines, après la fin du traitement d'attaque, et chez lesquels la série complète ou au moins 10 injections de Fontarsol ont été faites :

8 avaient une sérologie négative au début et l'ont gardée;

15 ont eu leur sérologie négativée à la fin du premier traitement;

7 à la suite d'une deuxième série bismuthique ou arsenicale,

ce qui porte le chiffre des négativations à 66,6 p. 100. Le Kahn est demeuré faiblement positif trois fois.

Sur 3 cas de syphilis sérologique, 2 ont été négativés à la fin de la première série, 1 l'a été à la suite d'une deuxième série (bismuth). Chez un hérédo-syphilitique de 21 ans (obs. LV), le B.-W. et le Kahn, légèrement positifs, ont été négativés par une série.

Nous avons, enfin, traité un malade algérien porteur de syphilides tertiaires psoriasiformes et d'ostéo-périostite du tibia. Ici, les réactions sérologiques ont été influencées très fortement (B.-W. + + ; Kahn négatif). Une série de 12 Bivatol n'a pas, par la suite, complètement négativé la sérologie : B.-W. ± ; Kahn ± (obs. LXIX).

Les résultats obtenus avec le Fontarsol sont donc nettement supérieurs à ceux obtenus avec le Fontarsan.

Si la sérologie est négative au départ, elle le reste.

Si elle est positive, elle n'est pas toujours négative en fin de série, et il faut attendre parfois quinze jours, vingt et un jours, pour la voir apparaître. Cette même constatation a été faite par P. Durel, ce qui motive la remarque suivante : dans 60 p. 100 des cas, la sérologie est négative à la fin d'une cure mixte arséno-bismuthique. Mais celle-ci s'effectue en quarante à cinquante jours au moins. Or, nous sommes persuadé que la sérologie est affectée d'une certaine inertie. Elle monte progressivement et descend de même, dessinant une parabole dont le pied représente une quarantaine de jours. Elle ne peut donc toujours être négative à la fin des vingt jours de la série de Fontarsol, mais elle le devient presque toujours deux ou trois semaines après, alors qu'il n'a été injecté (il est difficile de faire autrement au point de vue social) que 5 à 6 ampoules de bismuth liposoluble.

Certaines de nos observations, où, précisément, nous n'avons pas repris de traitement bismuthique ou arsenical, montrent bien que ce temps de latence est une traduction d'une inertie sérologique (obs. XLII, XLVI, XLVII, LIII et LVIII).

Au reste, c'est généralement la réaction de Kahn qui demande le plus de temps à devenir négative, ce qui confirme les résultats des divers auteurs (P. Durel, Torlais, Laugier).

La réaction de Kahn, « la plus sûre des méthodes sensibles, la plus sensible des méthodes sûres », comme l'écrit Barthélemy, si elle se caractérise par sa précocité élective au début de l'infection syphilitique (Mme Andréani Constantin, Ch. Auguste, Demanche, Demanche et Guenot, Fehti Erden, Germez et Luc, Finkelstein et Mme Aristowa, Margarot et Devèze, Mougneau, Spillmann, Mlle Ulmo), est aussi une des réactions les plus résistantes au traitement (H. Borrien, Brousse, Carrera, Demanche, Demanche et Guenot, Spillmann, de Lavergne et R. Levy).

CHAPITRE V

EQUILIBRE DES PROTEINES DU SERUM

Nous avons recherché l'équilibre des protéines du sérum des malades traités par l'arsénone et l'action possible du médicament sur le quotient albumineux : nous avons employé pour le dosage des protéines sanguines la méthode de Merklen, Lebreton et Adnet, modifiée par L. Servantie et G. Demenier : précipitation et purification des albumines par l'acétone, séparation de la globuline par le gaz carbonique. Dosage séparé des deux albumines par Nesslérisation.

Rappelons que Bory et Guérithanet ne trouvent pas de différence dans le rapport sérine/globuline, au cours de la syphilis. Gaté, Garder et Badinaud ont obtenu, chez 31 syphilitiques examinés, des résultats « qui ne dépassent pas les écarts physiologiques, et, par suite, les conclusions devraient être que, dans 31 cas de syphilis étudiés, l'écart de l'équilibre protéique n'a pas été sensiblement modifié ». Ronchèse, avec le sérum de syphilitiques donnant une réaction de Wassermann positive, trouve des chiffres allant de 0,61 à 1,86. Raymond Girard observe une augmentation en valeur absolue et relative des globulines, c'est-à-dire un abaissement du rapport sérine-globuline, et constate son augmentation sous l'influence du traitement arsenical.

Sézary et Martinet, reprenant ces recherches, ont noté un abaissement très marqué du rapport sérine/globuline qui, normalement de 1,6, n'atteint jamais l'unité chez les syphilitiques. Cet abaissement paraît dû surtout à une diminution de la sérine et, pour une faible part, à l'augmentation de la globuline. Le rapport s'élève sous l'influence du traitement intensif. Mais, même chez les malades dont les réactions

sérologiques sont devenues négatives, il n'atteint pas encore la normale.

Les observations de G. Lefrou et P. Bonnet, portant sur 60 malades, montrent que les protéines totales sont ou normales ou augmentées : 70 à 117. Les globulines sont diminuées dans 1 seul cas (14,2), à peu près normales dans 9 cas et augmentées dans 50 cas. La sérine n'est augmentée que dans 2 cas; dans les autres, elle est normale ou franchement diminuée (minimum, 15; maximum, 80,6). Le rapport sérine/globuline est resté normal dans 15 cas, augmenté dans 4 cas et inversé dans 41 cas.

Trautmann et Mlle Chancogne, chez 75 syphilitiques, n'ont pas relevé de coefficient sérine/globuline inférieur à 1, même chez ceux à indice photométrique très élevé. La plus faible valeur a été 1,2, et la plus forte 4,6.

Nous avons résumé nos observations dans le tableau ci-dessous :

OBSERVATIONS	ALBUMINE TOTALE (gr. par lit.)	SÉRINE	GLOBULINE	RAPPORT $\frac{S}{G}$
Obs. LXVIII				
à la fin du traitement.	78,5	44,5	34	1,31
Obs. LXX				
Avant le traitement.	82	51,5	30,5	1,68
à la fin du traitement.	72,6	47,6	25	1,68
Obs. LXII				
à la fin du traitement.	73	45,5	27,5	1,90
Obs. LXV				
à la fin du traitement.	72	48	24	1,80
Obs. LXVI				
Avant le traitement.	74,5	47	26,5	1,69
à la fin du traitement.	72	41	27,5	1,84
Obs. LXVII				
à la fin du traitement.	73	42	31	1,35

Ainsi, à la fin des traitements, les protéines totales du sérum sont normales (71 à 78,5); le quotient albumineux a toujours été trouvé normal (1,35 à 2).

Chez les malades où il a pu être recherché avant et après le traitement, on constate une augmentation du quotient albumineux.

CHAPITRE VI

INCIDENTS ET ACCIDENTS

I. — *Douleur dans le bras.*

Nous avons observé chez 5 malades traités par le Fontarsan (obs. XXIX, XXXIV, XXXVI, XL et XLI) et chez 3 malades traités par le Fontarsol (obs. XLII, LXVII et LXXIX), aussitôt l'injection, une douleur dans le bras.

Cette douleur est apparue à des moments variables de la série (12e, 10e, 2e, 5e, 6e, 4e injection). Dans un cas (obs. XLI), elle s'est répétée 2 fois (6e et 7e injection). Dans un autre cas (obs. XLII), elle a suivi les 5 premières piqûres. Elle a toujours été immédiate, suivant le trajet de l'humérale, atteignant le creux axillaire (obs. XXIX).

La durée a été variable, allant de quelques minutes à trois heures (obs. XXXIV).

Cet incident n'a jamais eu de caractère de gravité ni de suites quelconques. Des applications chaudes l'ont généralement calmé.

Un spasme veineux, déclenché par le contact du médicament avec la paroi veineuse, nous a paru être une explication rationnelle.

W.-F. Spiller (Galveston) a constaté que, lors du traitement de la syphilis par l'arsénothérapie massive en goutte à goutte, si l'on augmente la vitesse du goutte à goutte, les douleurs au niveau du bras diminuent ou disparaissent dans la majorité des cas. De même, nous avons observé qu'en poussant rapidement l'injection du Fontarsan ou du Fontarsol,

comme le préconisent les auteurs américains pour le Mapharsen, la douleur dans le bras de la piqûre diminue ou disparaît.

II. — *Choc dentaire.*

Après les piqûres de Fontarsol seulement, et chez 8 malades (obs. XLII, XLVI, LIX, LXIX, LXXII, LXXIII, LXXXII, LXXXV), le patient s'est plaint d'une douleur intense au niveau du maxillaire inférieur. Chez une neuvième malade (obs. LXX), elle siégeait au maxillaire supérieur avec impression de picotements dans les fosses nasales.

Cette crise, qui peut être extrêmement vive, apparaît de trois à cinq minutes à une journée, pouvant entraver alors le sommeil (obs. XLVI).

Le plus généralement, elle fait suite aux premières piqûres, mais aussi est apparue au milieu (obs. LXXXII) ou à la fin du traitement (obs. LIX). Dans un cas (obs. LXXII), il y a eu, en même temps, un vomissement bilieux.

Nous n'avons pas observé de salivation. Une fois, la douleur maxillaire a été remplacée par une sensation de chaleur dans la bouche, lors de la 2e injection (obs. XC); 6 hommes et 3 femmes ont été atteints.

Il s'agit, ici, de « choc dentaire », signalé pour la première fois par Marie et Fourcade (1922), décrit par Benech, de Nancy (mai 1922 et janv. 1923), dans les traitements bismuthiques de la syphilis.

Benech lui reconnaissait deux formes :

1° Douleur intense au niveau du maxillaire inférieur, durant quelques minutes et s'accompagnant d'une sensation de brûlure localisée à la muqueuse buccale;

2° Fort agacement des dents et des gencives du maxillaire inférieur, accompagné de salivation, apparaissant de trois à cinq minutes après l'injection, revêtant parfois le type de névralgie et obligeant le malade à se coucher.

La première forme s'observe chez les malades supportant

bien le bismuth; la deuxième, chez les malades le supportant mal.

Bernard (1923) et de Grave (1924) signalaient, eux aussi, des douleurs névralgiques le long du trijumeau et du facial apparaissant quelques minutes après l'injection intraveineuse de tartro-bismuthate alcalin soluble. Pautrier (II[e] Congrès des dermatologistes et syphiligraphes de langue française, 1923) enregistrait le même phénomène chez des sujets traités au bismuth.

Lacapère et Galliot, constataient le même accident avec du bismuth colloïdal administré dans la circulation générale.

Levaditi, dans son ouvrage sur le *Bismuth dans le traitement de la syphilis*, consacrait un chapitre à cette question (1924). Hudelo et Rabut reprenaient la question en 1924.

En 1928, Nicolas et Moutot, dans un travail sur le même sujet, prononçaient pour la première fois, semble-t-il, le mot de « choc dentaire ». « Le choc dentaire, disaient-ils, est caractérisé par une douleur vive dans les gencives et les mâchoires, irradiée au voisinage, à type névralgique, survenant très rapidement et presque uniquement après les injections intraveineuses. Il peut se voir, mais plus tardivement, après les injections intramusculaires solubles. Le simple agacement des dents est bien plus fréquent. »

Citons, enfin, un travail de G. Mahé, dans la *Revue de stomatologie* d'avril 1937, qui constitue une bonne revue générale du choc dentaire.

Comment faut-il interpréter cet incident thérapeutique ? Milian, étudiant en 1926 la stomatite bismuthique, notait l'existence du choc dentaire et en faisait un phénomène d'élimination. On pourrait croire, ajoutait-il, qu'il s'agit d'une intoxication vraie; or, il n'en est rien. Si, en effet, chez de tels sujets, alors même qu'ils paraissaient avoir des dents et des gencives en parfait état, on fait pratiquer par un dentiste compétent un nettoyage soigneux de la bouche et des dents, cette douleur finit par disparaître et le traitement peut être indéfiniment continué. Cependant, il citait un cas où

les choses ne s'étaient pas ainsi améliorées, ce qui préludait à la stomatite « véritable » du bismuth.

Milian est revenu sur ses premières hypothèses (Soc. de dermatol. et de syphiligr., mai 1931 et nov.-déc. 1942) et attribue ces faits à un biotropisme indirect et non pas à des accidents toxiques. Il s'agit d'une stimulation immédiate des micro-organismes qui causent la stomatite bismuthique, en l'espèce, l'association fuso-spirillaire.

Les actions médicamenteuses, surtout microbiennes, sont beaucoup plus rapides, dit Milian, qu'on se l'imagine, et de même que l'on voit des douleurs syphilitiques calmées presque instantanément au moment de l'injection du médicament curateur, mercure ou 914, de même on peut voir aussi des troubles s'accentuer presque immédiatement après l'injection curatrice. Il s'agit alors de biotropisme direct.

On a signalé également (Galliot) un choc amygdalien dont la pathogénie est identique. Hudelo et Rabut admettent, eux aussi, la théorie pathogénique de Milian.

Nous avons pu, nous aussi, vérifier les faits chez certains de nos malades, en particulier chez D... (Norbert), faisant l'objet de l'observation LXX. Ce malade présentait des phénomènes de pyorrhée alvéolaire discrète. Il a suffi d'un nettoyage soigneux du sillon gingivo-dentaire pour voir disparaître le choc dentaire.

L'arsenic aurait, en la circonstance, un rôle tout à fait comparable à celui du bismuth. Au reste, si la stomatite arsenicale est rare — le premier cas publié l'a été par Clément Simon — elle se présente généralement comme une stomatite ulcéro-membraneuse, dont l'intensité peut être des plus nuancées. La pathogénie reste obscure, et Denarié, dans sa thèse (Paris, 1930), rapporte ces accidents à l'action toxique du novarsénobenzol dans quelques observations, et dans d'autres il se demande s'il ne s'agit pas de réactions biotropiques provoquant une exaltation de virulence des saprophytes de la bouche, ce qui implique la continuation du traitement.

La thérapeutique du choc dentaire, incident plutôt qu'accident du traitement par les arsénones, sera surtout préventive. Il sera bon de faire appel au stomatologiste si le malade présente une denture en mauvais état ou des signes d'infection gingivale. Un nettoyage soigneux préviendra le choc dentaire.

Nous avons, chez plusieurs malades, conseillé l'Antergan, qui a paru améliorer l'état, en particulier diminuer la douleur, à la dose de 6 à 8 comprimés par jour.

Cependant, malgré le cas rapporté après injection d'arsenic, on peut se demander si le choc dentaire dû aux arsénones est bien comparable à celui provoqué par le bismuth.

Enfin, tout récemment, dans le numéro de la *Prophylaxie antivénérienne* du mois d'avril 1945, on peut lire le rapport aux Journées du bismuth. On y trouve une mise au point de la question du choc dentaire. Malheureusement, à cause de notre réclusion au cours du quatrième siège de La Rochelle, nous n'avons pu tenir ce document. Mais, en raison de son grand intérêt, nous estimons devoir le citer.

III. — *Sclérose veineuse.*

La sclérose veineuse nous a semblé être un accident du traitement un peu plus ennuyeux que les deux précédents. Chez 11 malades, en effet (10 p. 100), elle a obligé à interrompre la série de piqûres et de poursuivre par des injections intramusculaires de bismuth oléo-soluble ou de sulfarsénol.

La sclérose veineuse est, dans nos séries, un peu plus fréquente chez les hommes que chez les femmes (6 cas chez les hommes; 5 cas chez les femmes), ce qui peut paraître surprenant, mais, en fait, est dû à ce que, d'emblée, nous avons éliminé du traitement les femmes dont les veines étaient mauvaises.

Dans les cas où la sclérose est apparue, elle n'a pas permis de dépasser 11 injections. Dans 1 cas, elle est survenue à la 2e piqûre chez une femme (obs. LXXIII).

Dans les statistiques antérieures, le pourcentage de sclérose veineuse était nettement plus élevé (16 p. 100, Durel et Payenneville, avec le Fontarsan). P. Laugier a signalé aussi la sclérose veineuse sans en préciser le pourcentage.

Nous avons voulu nous rendre compte de l'évolution histo-physiologique de la veine à la suite des injections de Fontarsol. Pour cette étude, nous avons injecté journellement, dans la veine marginale d'un lapin pesant 2 kg. 800, 35 mg. de Fontarsol dilué dans 1 cm^3 4 d'eau bidistillée.

Après la 3e piqûre, il s'est produit une obturation du vaisseau rendant toute injection impossible.

Deux jours plus tard, nous avons fait une biopsie. L'examen anatomo-pathologique a montré :

« L'examen microscopique nous révèle une veine béante au contact immédiat de la bandelette cartilagineuse.

» La paroi de cette veine est encore mince, mais les éléments musculaires paraissent avoir totalement disparu, et la mince paroi consiste essentiellement en une lamelle fibreuse.

» La lumière de cette veine est obstruée par un caillot, qui l'occupe en totalité.

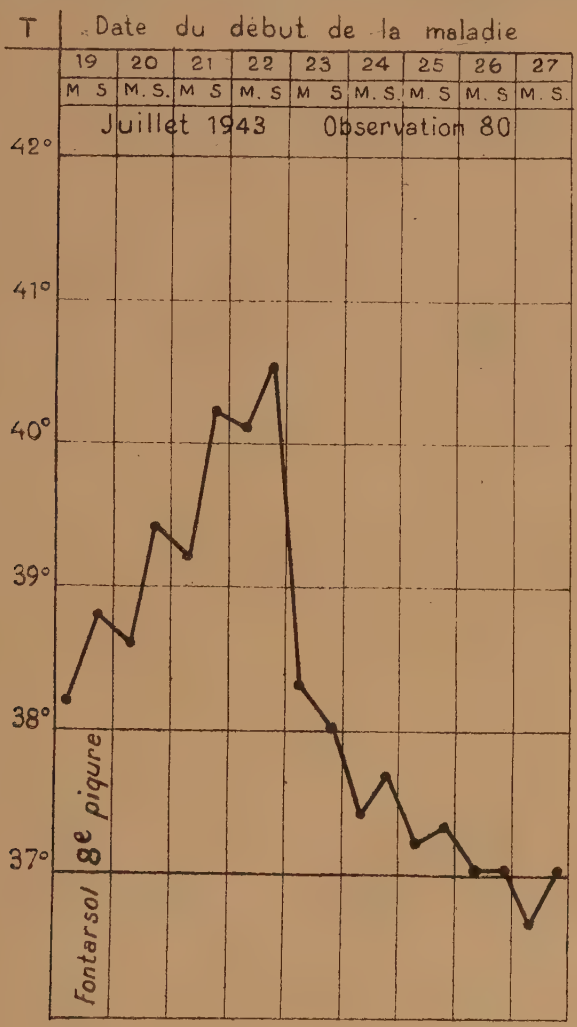
» En certains points de ce coagulum, on reconnaît nettement la juxtaposition des globules rouges du sang.

» Mais la masse est en voie d'organisation; des amas de leucocytes la parsèment, préparant la transformation fibreuse du caillot, et quelques tractus fibreux, déjà constitués, avec cellules fusiformes, subdivisent la masse en un certain nombre de lobes. Ils indiquent là un processus d'organisation sclérogène déjà très avancé et confirmant l'obstruction définitive du vaisseau. » (Examen fait par M. le Docteur Pierre-Nadal au Laboratoire d'analyses micrographiques. Analyse n° 16728.)

Il semble donc que la sclérose veineuse se constitue par transformation fibreuse de la paroi de la veine, phénomène qui favorise la production d'un coagulum sanguin qui, à son tour, va se scléroser.

IV. — ***Fièvre.***

Leifer, Chargin et Hyman ont noté l'existence d'une fièvre primaire dans 48 p. 100 des cas avec la néo-arsphénamine,



dans 39 p. 100 avec le Mapharsen, la fièvre primaire désignant la fièvre du premier jour, la fièvre secondaire celle survenant après le premier jour. Ils ont constaté que les malades traités

par des doses fortes de Mapharsen présentaient un peu plus rarement de la fièvre primaire que ceux qui recevaient des doses faibles.

Elliott et ses collaborateurs ont enregistré 48 p. 100 de fièvre primaire et 41 p. 100 de fièvre secondaire avec le Mapharsen.

Avec le Fontarsan, nous avons observé deux fois une élévation thermique (5 p. 100 des cas); avec le Fontarsol, huit fois (16 p. 100 des cas).

L'étude des feuilles de température nous a permis de retrouver avec les arsénoxydes les divers types de fièvre du syphilitique traité par les arsénobenzènes et si bien étudiés et individualisés par M. Milian et M. Gougerot.

Toutefois, lorsque l'élévation thermique s'est accompagnée de phénomènes généraux, en particulier de vomissements, qu'il s'agisse de fièvre de première zone, de deuxième ou de troisième, nous n'avons pas cru devoir poursuivre le traitement. Peut-être estimera-t-on que nous avons tenu parfois trop grand compte de ces signes associés. Mais nous ne pensons pas que l'on puisse blâmer, ici, un excès de prudence.

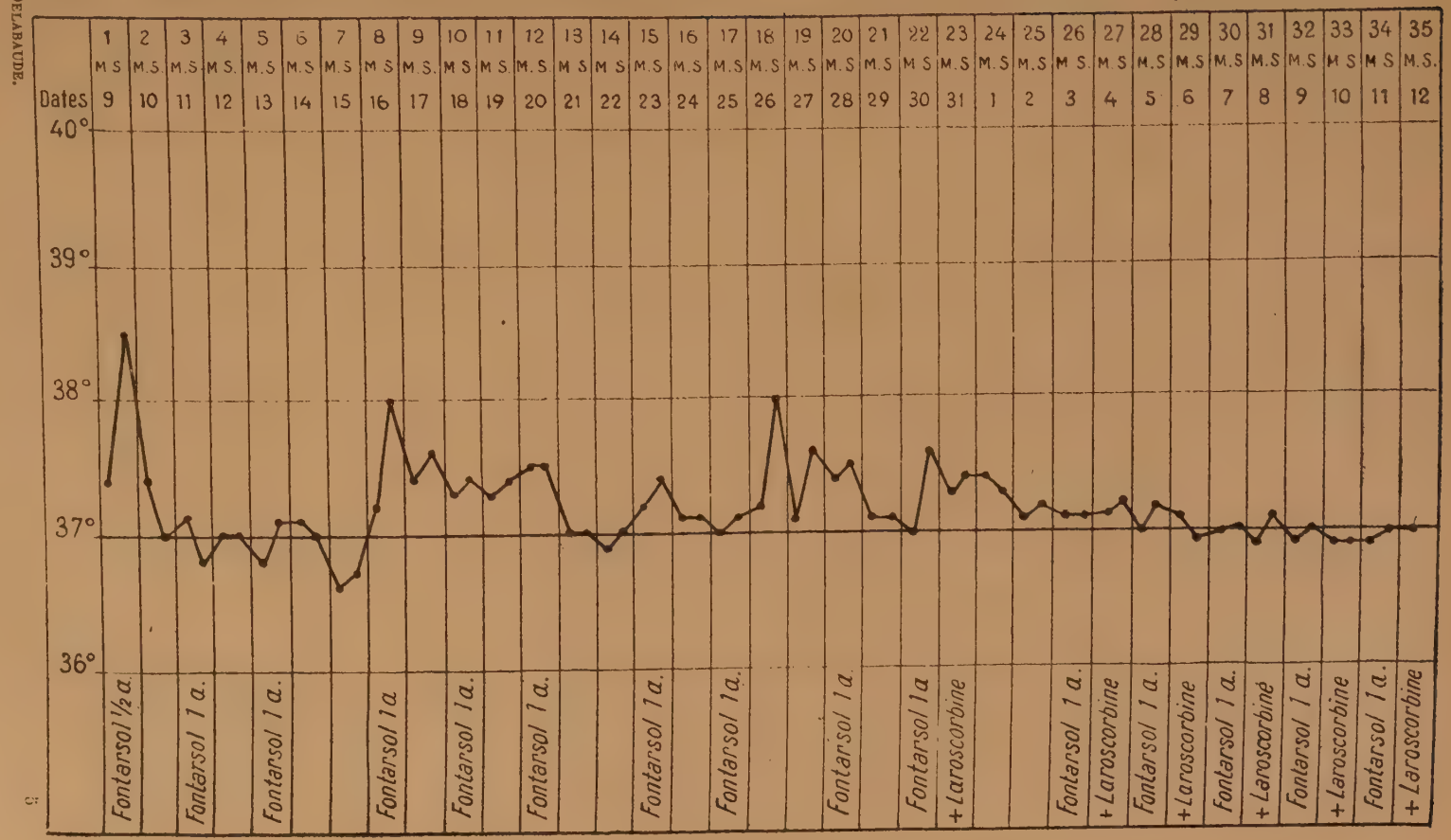
Fièvre de première injection.

Voici la brusque montée à 39°2 le soir de la 1re injection (obs. LVIII), avec très peu de signes généraux chez une malade de 21 ans, porteuse d'une syphilis récente, que traduisent des adénopathies cervicales postérieures et des réactions sérologiques fortement positives. Bactériolyse brutale. On poursuit le traitement sans incident.

Fièvre tardive.

La température est apparue au milieu ou à la fin de la série : 5e injection (obs. LXXXVII); 8e injection (obs. LXXX); 10e injection (obs. LXXXIX); 12e injection (obs. LXXXIII), et elle s'est toujours accompagnée de vomissements, courbatures, langue saburrale, anorexie.

Date du début de la maladie : *9 Octobre 1944* Diagnostic Σ_1 Observation 70



Nous avons tenu compte de l'éthylisme très fréquent de nos malades, en particulier des prostituées ou des clandestines, et interrompu la série de piqûres.

Chez B... (Roger), 30 ans (obs. XXXVII), en traitement pour syphilis secondaire et présentant des signes certains d'éthylisme, la 7e injection (Fontarsan) a été suivie de vomissements bilieux, de hoquet avec température à 38°2. De plus, on a noté de la rougeur de la face et de l'injection des conjonctives. Ici, également, nous avons cru devoir cesser le traitement.

Conflit thérapeutique itératif.

La courbe du malade D... (Norbert) (obs. LXX), en traitement pour syphylis primaire à la période préséro1ogique, constitue un type de courbe traduisant un conflit thérapeutique itératif. Le tréponème est stimulé à six reprises, et ce n'est qu'à la 12e piqûre que la température devient normale.

V. — *Incidents digestifs.*

Les incidents digestifs observés au cours de nos traitements, s'ils ont été plus fréquents qu'avec le novarsénobenzol, n'ont pas eu, dans l'ensemble, de gravité. Ils ont surtout consisté en nausées et vomissements bilieux, accompagnés ou non d'élévation thermique.

Les divers auteurs qui ont utilisé les arsénones ont enregistré également ces incidents. Leifer (W.), Chargin (L.) et Hyman (H.-T.) écrivent que nausées et vomissements étaient fréquents, surtout au cours des premiers jours de l'administration du médicament, qu'ils utilisaient, d'ailleurs, à doses massives en goutte à goutte (Mapharsen). Aucun trouble métabolique grave n'en est résulté, grâce à l'apport liquidien et dextrosé suffisant par le goutte à goutte intraveineux.

Elliott et ses collaborateurs considèrent les nausées comme la complication la plus fréquente du traitement (60 p. 100).

Golsblatt (de Cincinnatti), avec le Mapharsen, a enregistré

souvent des nausées, des vomissements et de la diarrhée. La continuation du traitement donnait lieu à une tolérance plus grande.

Avec le Chlorarsen, Tompsett et ses collaborateurs notent que, sur 117 cas de syphilis, 51 malades ont eu des réactions digestives ou cutanées; mais, dans aucun cas, ces accidents ne présentaient une gravité quelconque.

P. Durel signale que les nausées avec ou sans vomissements sont plus fréquentes qu'avec le 914, mais cessent parfois malgré la continuation du traitement.

Avec le Fontarsan, nous avons noté six fois des vomissements (14 p. 100), une fois des douleurs abdominales sans diarrhée, à la 3e injection (obs. V).

Avec le Fontarsol, nous avons enregistré 11 vomissements bilieux (20 p. 100). Une fois, la région vésiculaire est devenue sensible (obs. LI) à la 5e injection. Nous avons pu poursuivre cependant le traitement jusqu'à la 15e injection, sans incidents. Chez un autre malade de 22 ans, sans passé pathologique (obs. LXXXV), la 2e injection ayant été suivie de nausées, la 3e (1/2 ampoule), injectée très lentement et précédée d'une piqûre d'adrénaline à 1/1.000, ne fut pas suivie d'incidents. La 4e (1 ampoule), injectée également très lentement et précédée d'une piqûre d'adrénaline, fut suivie, au bout de trois quarts d'heure, de vomissements glaireux, accompagnés d'un point douloureux à la région vésiculaire. Le traitement fut poursuivi par l'injection de Bivatol.

Ces incidents traduisent-ils une défaillance hépatique ou sont-ils l'expression d'une hépato-récidive, et faut-il y voir un phénomène biotropique ? Nous penchons pour la première hypothèse. Au reste, il y a des cas où les faits sont plus complexes. Voici l'observation du malade M... (Christian).

Observation LXVIII.

M... (Christian), 21 ans, mécanicien, hospitalisé le 21 août 1944, pour gale infectée compliquée d'impétigo du menton et du pavillon

de l'oreille gauche. M... présente, le 11 septembre 1944, une ulcération suintante de la marge de l'anus, accompagnée d'un volumineux ganglion inguinal gauche.

Tréponèmes + + + ; B.-W. et Kahn négatifs.

La contamination remonte à un mois.

Urines : albumine, 0; glucose, 0.

L'examen des divers appareils ne décèle rien d'anormal.

Radiographie pulmonaire négative. On relève dans les antécédents du malade une fièvre typhoïde à 16 ans. En 1943, à l'occasion d'une visite d'incorporation, on a constaté l'existence de petites calcifications de la région sous-apicale gauche. Une sœur du malade est morte à 16 ans de phtisie galopante.

Du 13 septembre au 22 octobre 1944, 10 injections de Bivatol et 15 injections de Fontarsol (1 tous les deux jours). La 6e piqûre a été suivie seulement de prurit au niveau de la hanche droite pendant une heure. A ce moment-là, le foie n'est pas augmenté de volume, ni sensible. La rate n'est pas percutable.

A la fin de la série, on note de l'anorexie, de l'asthénie, de la pâleur, une hypotension artérielle (Mx. 9; Mn. 6; Vaquez-Laubry), de l'amaigrissement (65 kg. 400 contre 67 kilos au début de la maladie). Des phénomènes de rhino-pharyngite se sont accompagnés de température à 38°5. L'impétigo du menton est reparu suintant.

L'analyse du sang a révélé :

Chlorures du sérum, 5 g. 85;
Urée du sérum, 0 g. 19;
Cholestérol, 1 g. 90;
Sérine, 44 g. 50;
Globuline, 34 g.;
Rapport S/G, 1/31.

Numération globulaire :

Globules rouges, 6.000.000 par millimètre cube;
Globules blancs, 11.900 par millimètre cube.

Formule leucocytaire :

Poly éosino, 5;

Poly neutro, 67;
Mono, 1;
Moyens lympho, 8;
Lympho, 19;

Taux de l'hémoglobine, 90 %;
Valeur globulaire, 0,75.
Urines : albumine, 0; glucose, 0.

Des injections d'extrait hépatique et d'acide ascorbique furent associées au traitement. Le malade, ayant dû être évacué de La Rochelle, n'a pu être suivi.

Sans doute, la réapparition des accidents cutanés au cours du traitement est-elle un fait, ici, de biotropisme, mais l'ensemble des symptômes cliniques observés relèvent d'une insuffisance hépatique d'origine médicamenteuse.

Le rôle du foie dans le traitement par les arsénones, comme dans celui par les arsénobenzènes, reste donc de première importance. Une catégorie de cellules semble plus particulièrement apte à remplir la fonction antitoxique, celles qui constituent le système réticulo-endothélial, dont la cellule de Kupfer est le représentant au niveau du foie.

Il y aura intérêt à rechercher, au début et au cours des séries d'injections, les petits signes d'intolérance hépatique, d'autant plus qu'on ne saurait oublier que le syphilitique est un insuffisant hépatique latent (Max Vauthey, Organska).

On pourra explorer la fonction uro-poïétique par la recherche du coefficient de Lauzemberg, de Maillard. Leulier, Gaté et Linard (1930), Gaté, Michel et Charpenel (1933), Zorn (1935), ont constaté que dans les incidents divers (vomissements, température) des arsénobenzènes, le coefficient de Maillard est passagèrement augmenté; qu'il l'était toujours fortement dans les érythrodermies; qu'il l'était passagèrement dans les érythèmes du neuvième jour.

Nous l'avons recherché chez quelques malades. Nous avons noté une légère augmentation.

L'azotémie transitoire (0,50, 0,70) a été notée par Sicard, Hagueneau et Keidelsky (1919).

Nous ne l'avons pas constatée au cours du traitement.

L'épreuve de la galactosurie provoquée (Bureau et Renaud) (1934) suivant la technique de N. Fiessinger; l'urobilinurie, qui, pour de Cespedes y Serrano (1936), est, au cours de la chimiothérapie antisyphilitique, l'expression d'un trouble fonctionnel du foie; la cholestérolémie, qui est augmentée (Porak, Louis Masson, Max Vauthey) alors que dans les troubles hépatiques de la syphilis elle serait plutôt diminuée, seront de mise; de même que l'exploration vasculo-sanguine : temps de coagulation, temps de saignement.

Les circonstances particulièrement difficiles au milieu desquelles nous avons recueilli les observations de ce mémoire ne nous ont pas permis de rechercher, dans tous les cas, ces épreuves.

Cependant, dans les cas où nous avons fait procéder à ces divers dosages des urines et du sang, les chiffres étaient normaux.

VI. — *Toxicodermies.*

1° Erythème.

Des toxicodermies peuvent se présenter au cours du traitement de la syphilis par les arsénones.

Le pourcentage de ces accidents paraît cependant très variable suivant les auteurs : P. Durel, sur 42 malades, a observé 9 érythèmes scarlatiniformes, qui ont disparu avec la continuation du traitement 18 p. 100). Leifer, Chargin et Hyman notent que les toxicodermies sont apparues en même temps que la fièvre secondaire et ont été réparties de façon identique. Alors qu'avec la néoarsphénamine ces accidents atteignaient 45 p. 100, avec le Mapharsen ils n'étaient que de 12 p. 100 des cas traités.

Elliott et ses collaborateurs signalent 12 p. 100 de toxicodermies au cours de traitements de la syphilis par injections massives en goutte à goutte intraveineux de Mapharsen.

Tompsett et ses collaborateurs, sur 171 cas traités par le Chlorarsen, ont eu des réactions digestives ou cutanées chez 51 malades, mais dans aucun cas ces accidents ne présentaient de gravité.

Levin et Keddie, étudiant l'effet toxique du Mapharsen sur un nombre considérable d'injections (35.000) entre 1934 et 1940, à l'Université de Californie, considèrent comme les plus fréquemment observées les éruptions prurigineuses érythémateuses déjà rapportées par Miller, Epstein et Simpson de 1934 à 1936, en même temps que les nausées et vomissements.

Sur 13.769 malades qui reçurent 240.811 injections de Mapharsen, 84 eurent du prurit (1/63); 70 des éruptions érythémateuses légères (1/196); 27 de l'urticaire (1/509); 14 de l'œdème du visage et du corps (1/983); 5 des dermatites furent exacerbées (1/2754); 16 malades présentèrent une dermatite exfoliatrice (1/861). Dans 3 de ces derniers cas, le malade avait été traité auparavant par de la néoarsphénamine. Il a été démontré que ces 3 malades n'avaient pas réagi au premier médicament. Enfin, un total de 223 malades (1/62) montra une sensibilité cutanée légère au Mapharsen.

Schoch, Alexander et Long ont administré du Mapharsen à des malades guéris d'une dermatite due à l'arsphénamine; 85 p. 100 de ces malades ont toléré le Mapharsen après guérison d'une dermatite modérée.

Mais parmi 21 malades qui avaient été atteints d'une dermatite exfoliante grave, 2 seulement, soit 9,5 p. 100, ont toléré le Mapharsen sans rappel de leur éruption.

Nous n'avons observé que 4 cas d'érythème (soit 4 p. 100) : 3 chez des femmes, 1 chez un homme; 1 cas, chez une femme, est dû au Fontarsan (obs. XXVII), les 3 autres au Fontarsol (obs. LXXV, LXXXI, LXXXVI).

Parmi ces érythèmes, 3 peuvent être considérés comme des accidents biotropiques (obs. XXVII, LXXV et LXXXVI). Ils sont apparus, en effet, du sixième au dixième jour du traitement, ont été deux fois de type rubéoliforme, une fois de

type scarlatiniforme. Ils ont été accompagnés de prurit et d'élévation de température (2 cas) à 39°5. Chez F... (Gilberte) (obs. LXXV), on a noté une légère éosinophilie sanguine (8,5 p. 100), qui a disparu par la suite. Ils ont duré de cinq à dix jours et ont guéri sans incidents.

L'observation suivante mérite une attention spéciale : érythème rubéoliforme et purpurique. Voici cette observation :

Observation LXXXI.

H... (René), 35 ans, manœuvre, est hospitalisé, le 28 juin 1943, pour syphilides papulo-érosives de la marge de l'anus et du scrotum. B.-W. + ; Hecht + + + + ; Kahn + + +.

On relevait dans les antécédents une pleurésie droite en 1932, une mastoïdite à droite opérée à 12 ans, à la suite de laquelle persistait une otorrhée chronique, une appendicite opérée à chaud le 5 février 1943. Marié, la femme est vivante, 32 ans, a eu 3 enfants, dont 2 sont morts en bas âge de méningite.

H... nie tout antécédent spécifique. Cependant, il a eu, il y a trois ans, de l'œdème de la verge, au sujet duquel il ne peut fournir de renseignements précis.

L'examen des divers appareils ne décèle rien d'anormal, excepté l'otorrhée de l'oreille droite. Tension artérielle : Mx, 13; Mn, 8 (Vacquez-Laubry). Pas de signes d'éthylisme, réflexes iriens et tendineux normaux. Bruits du cœur normaux. Rien à l'aorte.

Urines : albumine, 0; glucose, 0.

Du 1er au 6 juillet 1943, le malade a reçu 6 injections de Fontarsol : la 1re à demi-dose, sans incident; la 6e a été suivie d'élévation thermique (39°-39°4), de nausées, puis d'un érythème rubéoliforme aux bras et purpurique au thorax.

L'auscultation pulmonaire décèle de la submatité et de l'obscurité respiratoire à la base gauche. Les bruits du cœur sont normaux. Pouls, 110. Tension artérielle : Mx, 9; Mn, 6 (Vacquez-Laubry).

Le bord inférieur du foie déborde d'un travers de doigt les fausses côtes et est sensible à la palpation. La rate n'est pas percutable.

Traitement : régime lacté, adrénaline au 1/1.000 (XL gouttes par jour), chlorure de calcium (4 g. par jour).

Quatre jours plus tard, l'éruption a pâli, mais le malade accuse des douleurs très vives au niveau des articulations des genoux, accompagnées de gonflement obligeant à placer un coussin sous chaque articulation, pour obtenir le relâchement musculaire et articulaire.

Température, 37°8. La langue est saburrale; il y a de l'anorexie.

Urines : albumine, 0; glucose, 0.

Numération globulaire :

Globules rouges, 5.600.000 par millimètre cube;
Globules blancs, 2.200 par millimètre cube;
Poïkylocytose légère, 10 %;
Anisocytose, microcytes, 20 %.

Formule leucocytaire :

Poly éosino, 8;
Poly neutro, 82;
Mono, 0,5;
Moyens lympho, 3;
Lympho, 6,5;
Taux de l'hémoglobine, 90 %;
Valeur globulaire, 0,80.

Dans les deux jours qui suivent, l'éruption ainsi que les phénomènes fluxionnaires articulaires ont disparu.

Le traitement a été poursuivi par des injections de Bivatol.

Nous ne croyons pas qu'il s'agissait ici de phénomène biotropique comparable à celui signalé par Milian (*Revue française de dermatologie*, nov. 1938), où, à la suite de 1 g. 50 de novarsénobenzol, chez une malade de 20 ans atteinte de syphilis secondaire, est apparue une érythrodermie, puis une série de complications, parmi lesquelles une crise de rhumatismes, que l'auteur considère comme une manifestation infectieuse biotropique, le sujet ayant eu autrefois un rhumatisme articulaire aigu.

Nous avons écarté également l'hypothèse d'accidents de nature allergique, bien que l'absence de leucocytose, l'éosinophilie sanguine, soient en faveur de cette pathogénie, en même temps que certains signes cliniques : début aigu de la période prodromique avec élévation rapide de la température, nausées, hyperémie de la peau, gonflements articulaires, tous accidents rappelant le choc anaphylactique.

Nous pensons que ces accidents étaient d'ordre toxique : le purpura, la congestion hépatique, l'anorexie, l'état saburral de la langue, nous ont paru être des contre-indications formelles à la poursuite du traitement arsenical chez ce malade porteur, d'autre part, d'un foyer infectieux chronique de l'oreille et ayant eu une appendicite grave six mois auparavant.

2° Urticaire.

Observation LXVI.

Une malade a présenté de l'urticaire après la 12e injection de Fontarsol :

Cette femme : Ch... (Odette), 28 ans, prostituée, a été hospitalisée le 27 septembre 1944 pour un accident primitif de la grande lèvre gauche avec adénopathie inguinale gauche caractéristique.

Tréponèmes + + +; B.-W. +; Hecht + +; Kahn +.

Urines : albumine, 0; glucose, 0.

Contrôlée depuis 1941, la malade est restée toujours à La Rochelle depuis cette date et a été hospitalisée deux fois pour blennorragie (gono + au méat urinaire). Les réactions sérologiques (prise de sang mensuelle) ont toujours été négatives. Réactivées par novar 0,45 en janvier 1944, elles sont demeurées négatives.

L'examen des divers appareils ne décèle rien d'anormal :

Chlorures du sérum, 5,8;
Sérine, 47,0;
Globuline, 27,5;
Rapport S/G, 1,84;
Urée du sérum, 0,25.

Du 4 octobre au 1er novembre 1944, la malade a reçu 13 injections de Fontarsol, à raison d'une piqûre tous les deux jours, la 1re à demi-dose. La recherche du tréponème a été négative après la 1re injection. La lésion a été cicatrisée à la 3e piqûre. Après 6 injections de Fontarsol, on note :

Temps de saignement, 2 minutes;
Temps de coagulation, 12 m. 30 secondes.

La 12e piqûre a été suivie, au bout de deux heures, d'urticaire, qui a débuté par les cuisses, puis l'éruption s'est généralisée et a duré jusqu'au lendemain matin. Pas de température.

Les piqûres suivantes ont été faites en ajoutant une ampoule de Laroscorbine à l'eau bidistillée. Il n'y a eu aucun incident.

Le 14 septembre 1944, B.-W. et Kahn négatifs.

Urée du sérum, 0,23;
Cholestérol, 1,60;
Chlorures du sérum, 5,96;
Sérine, 41;
Globuline, 21;
Rapport S/G, 1,95;
Temps de saignement, 2 m. 10 secondes;
Temps de coagulation, 12 minutes.

Urines :

Volume, 2.000 cm3;
Densité, 1.022 à + 15°;
Réaction acide;
Urée, 14 g. 84 par litre; 29,92 par vingt-quatre heures;
Acide urique, 0 g. 37 par litre; 0,74 par vingt-quatre heures;
Acide phosphorique, 1 g. 90 par litre; 3,80 par vingt-quatre heures;
Na Cl, 13 g. 40 par litre; 26,80 par vingt-quatre heures;
Albumine, 0;
Glucose, 0;
Acétone, 0;
Urobiline, quantité normale;

Très rares leucocytes;
Cylindres, 0; hématies, 0.
Cristaux peu nombreux d'acide urique.

Cet érythème nous a paru bénin. Nous ne pensons pas qu'il faille le rapprocher de l'urticaire immédiate des arsénobenzènes décrite par Milian (Soc. méd. des hôp. de Paris, 29 avril 1938) ici, dans sa forme généralisée et en rapport avec une cause altérante locale au sympathique cutané.

Les accidents ne se sont pas reproduits lors des injections suivantes.

Nous avons considéré qu'il s'agissait là d'un phénomène biotropique.

VII. — *Vertiges.*

Observation XXXVIII.

Le malade A... (ben Ahmed), Nord-Africain, 24 ans, manœuvre, en traitement pour une syphilis secondaire floride avec réactions sérologiques fortement positives et sans antécédents pathologiques a reçu 7 injections de Fontarsan. A plusieurs reprises, on a noté des crises vertigineuses survenant, en particulier, au moment du lever et s'accompagnant de chutes.

L'examen du système nerveux n'a décelé aucun trouble des réflexes iriens et tendineux, aucun trouble de la sensibilité ni de la motilité. A aucun moment, on n'a noté de nystagmus spontané, ni de signes cérébelleux. L'examen des oreilles (Docteur Ducuing, oto-rhino-laryngologiste des hospices civils) a montré un nystagmus provoqué par la rotation de 30° vers la droite et de 30° vers la gauche, un signe de Romberg normal, une déviation de 90° vers la gauche en cinq allées, une audition normale.

L'auscultation pulmonaire était négative, les bruits du cœur normaux. La tension artérielle était basse (Mx, 8; Mn, 5 au Vacquez-Laubry). L'analyse des urines n'a décelé ni sucre ni albumine.

Le traitement a été suspendu et poursuivi par injections de bismuth oléo-soluble. Les incidents ne se sont pas reproduits.

Levin (E. A.) et Keddie (F.) (*Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1942, vol. 118, p. 368) signalent, à propos des effets toxiques du Mapharsen, les vertiges qui ont été rapportés par plusieurs auteurs. Sans doute, s'agissait-il d'accident névritique discret touchant le nerf vestibulaire, s'accompagnant de vertiges et de troubles de l'équilibre. La névrite périphérique observée dans 35 p. 100 des cas traités par la néoarsphénamine est réduite à néant chez les malades recevant des doses faibles de Mapharsen et à 3,7 p. 100 chez ceux recevant de fortes doses. Ces névrites ont été, d'ailleurs, très bénignes, consistant en une paresthésie, sans troubles objectifs appréciables (Leifer et ses collaborateurs). Ces auteurs ajoutent que cette complication aurait pu échapper à l'examen sans la minutie des médecins du groupe de contrôle. Cette névrite ne réagit pas à la vitaminothérapie préventive ou curative et n'a pas de relation avec l'excrétion relative dans les urines et les selles ou avec le taux sanguin.

On ne saurait oublier, comme l'écrit Gougerot à propos des neuro-labyrinthiques, que l'arsenic est un poison du système nerveux et expérimentalement qu'une souris blanche qui reçoit de l'arsenic devient une « souris valseuse », par lésion des nerfs vestibulaires. Toutefois, au facteur toxicité se joint peut-être l'infection syphilitique. Notre malade était en pleine syphilis secondaire et, si l'arsenic a pu fragiliser le système nerveux, il n'est pas impossible que l'on ait eu affaire à une récidive de syphilis sur névrite arsenicale latente. Au reste, il est bien mal aisé de faire la part des lésions toxiques et des lésions syphilitiques dans les cas de ce genre. Aussi bien, avons-nous préféré poursuivre le traitement par injections bismuthiques.

VIII. — *Apoplexie séreuse.*

Une des malades traitées par le Fontarsol a présenté des accidents nerveux, réalisant le tableau de l'apoplexie séreuse, qui se sont terminés par la mort. Voici cette observation :

Observation LXXVI.

R... (Jacqueline), 17 ans, pupille de l'Assistance publique, en traitement pour gale infectée et pédiculose du cuir chevelu compliquée d'impétigo, est transéatée le 7 juillet 1943 dans le service pour syphilis papulo-hypertrophique de la vulve et opalescence des amygdales; métrite et urétrite aiguë.

B.-W. + + + +; Hecht + + + +; Kahn + + + +.

Prélèvements (col et méat) : gono, 0.

Urines : albumine, 0; glucose, 0.

A l'examen, il s'agit d'une fille de forte corpulence, n'ayant jamais été malade. L'auscultation pulmonaire est négative. Les bruits du cœur sont normaux. Les réflexes pupillaires et tendineux sont normaux.

Du 9 au 14 juillet 1943, la malade reçoit, sans incidents, une série de Fontarsol, la première à demi-dose (soit 5 piqûres), totalisant 0 g. 54 de médicament; la piqûre du 14 juillet 1943 a été faite à 9 heures du matin, la malade étant à jeun, sans incidents. A 9 h. 30 environ, crise épileptique typique : perte de connaissance, mouvements toniques et cloniques, écume aux lèvres. On fait une piqûre d'adrénaline. L'état de stertor persiste. A 10 h. 30, 2e crise plus violente que la précédente, précédée d'un cri initial. La malade est vue alors avec le Docteur Pichevin, médecin assistant du service. On conseille une surveillance constante, adrénaline, gardénal et solucamphre en cas de défaillance cardiaque. La soirée du 14 juillet 1943 a été calme. La malade a repris connaissance, et a pu lire une lettre vers 18 heures. La nuit suivante a été calme également. La malade a pris 0 g. 10 de gardénal.

Le 15 juillet 1943, à 7 heures, nouvelle crise avec cri initial, morsure de la langue, écume aux lèvres. L'état de stertor a duré jusqu'à midi. A midi, nouvelle crise avec cri initial, miction involontaire, écume aux lèvres. Pouls, 120. L'agitation est telle qu'au moindre essai d'examen on déclenche des mouvements toniques et cloniques rendant impossible toute tentative de ponction lombaire. Traitement : piqûre d'éphédrine, 2 cm3 de somni-

fène intramusculaire et 500 cm3 de sérum glucosé. A 18 h. 30, température, 38°4 (axillaire). Pouls, 110.

Le 16 juillet 1943, température, 38°5. Pouls, 110. Nouvelle crise convulsive. A 12 h. 30, on pratique un abcès de fixation. A 14 h. 30, crise convulsive. A 16 heures, température, 39°5. L'état de coma s'est aggravé, accompagné de sudation profuse. A 17 h. 30, crise convulsive extrêmement violente, précédée d'un cri initial. A 20 h. 30 encore une crise convulsive avec cri initial et écume aux lèvres. Décès à 1 heure, avec encore un cri. L'autopsie n'a pu être pratiquée.

Nous avons fait une enquête auprès des gens chez lesquels cette fille avait été placée. Il n'a pas été possible d'établir formellement qu'elle avait eu des crises d'épilepsie; toutefois, il semble bien qu'il s'agissait d'une instable, ayant commis plusieurs vols et peut-être sujette à des fugues.

Il s'agit ici de la forme intense d'encéphalite arsenicale à laquelle la soudaineté d'apparition et la rapidité d'évolution ont valu le nom « d'apoplexie séreuse ». Nous pensons que cette observation est la première signalée en France à la suite d'injections d'arsénones.

Les auteurs américains qui ont utilisé les arsénones ont observé également des encéphalopathies. Leifer (W.), Chargin et Hyman accusent un pourcentage de 1,1 p. 100 avec le Mapharsen, 1,8 p. 100 avec la néoarsphénamine. Dans 1 cas, le malade est mort (il s'agissait d'un noir traité par la néoarsphénamine); 4 autres malades guérirent; 1 seul présenta des signes d'encéphalite hémorragique typique; 2 autres furent atteints d'un accès unique de convulsion; la quatrième présenta une désorientation passagère. Les traitements habituels restèrent sans résultat. La seule thérapeutique efficace consista en ponctions lombaires répétées, injections intraveineuses glucosées ou physiologiques, administration de gardénal.

Elliott et ses collaborateurs, sur un ensemble de 1.600 malades traités par des doses massives d'arsénone, ont eu 5 cas

mortels dus au traitement, ce qui constitue une mortalité de 0,3 p. 100. Ces malades présentèrent un tableau clinique d'encéphalite hémorragique débutant par de la confusion mentale et suivie de convulsions, de coma et de mort.

Un des protocoles d'autopsie mentionne, après examen microscopique du cerveau et de la moelle, des zones de démyélinisation récente en foyers. Les pétéchies et les thrombus hyalins, si souvent rencontrés dans l'encéphalite arsenicale, n'ont pas été observés ici.

Dans un autre protocole, il est signalé de l'œdème du cerveau, de l'œdème opalescent des viscères, une trachéo-bronchite aiguë, de la congestion pulmonaire. Dans un troisième résultat d'autopsie, l'examen microscopique du cerveau a décelé des hémorragies pétéchiales et de l'œdème.

En fait, ces trois autopsies n'ont pas pu confirmer d'une manière absolue l'impression clinique d'encéphalite hémorragique ni révéler de lésions définies permettant un diagnostic anatomo-pathologique bien tranché.

Schoch et Alexander ont observé, sur 70 malades traités par le Mapharsen en 10 injections quotidiennes consécutives de 120 milligrammes, 1 cas d'encéphalite hémorragique qui guérit rapidement.

La signification de cette redoutable complication de l'arsénothérapie est encore discutée. Cependant, certains points paraissent acquis :

1° Ainsi que le remarquent Tzanck et S. Lewi dans leur récente étude sur l'encéphalopathie arsenicale, parmi les arsenicaux employés en thérapeutique, certains, bien que doués manifestement de toxicité et plus particulièrement pour le système nerveux périphérique, ne déterminent jamais le syndrome encéphalopathique. Il en est ainsi de certains composés organiques à arsenic pentavalents dérivés de l'acide para-amino-phénylarsinique : Atoxyl ou Tryparsamide.

Deux grandes classes de produits organiques sont générateurs possibles de ces accidents : arsenicaux pentavalents, dérivés de l'acide méta-amino-para-oxyphénylarsinique (Sto-

varsol, Tréparsol, Acétylarsan); arsenicaux trivalents du type arsénobenzènes.

Il semble que l'arrangement particulier de certains groupements chimiques dans la molécule, l'aminé en méta et l'oxydrile en para, est indispensable, les corps que nous venons de citer présentant tous cette fonction.

2° Les femmes enceintes présentent tout particulièrement cette complication.

3° L'encéphalopathie est un accident relativement précoce au cours d'une série arsenicale. Dans la majorité des cas, la complication survient du cinquième au douzième jour après la première injection.

On peut invoquer dans certains cas — et le nôtre en particulier — une action déclenchante de la dernière piqûre. Mais on sait aussi que la complication survient parfois brusquement plusieurs jours après une seule piqûre.

4° L'encéphalopathie arsenicale a des analogies très grandes, cliniques et anatomo-pathologiques, avec les manifestations cérébrales des toxi-infections, avec l'état de mal épileptique (Alajouanine, Marquezy, Hornet et Mlle Ladet).

Chez notre malade, la première phase a été uniquement marquée par des accidents convulsifs subintrants et, comme dans l'état de mal, il a été possible, dans l'intervalle de deux crises, d'obtenir des réponses nettes. La malade a même pu lire une lettre. Ce qui laisse supposer, comme le remarquent Toulouse et Marchaud, que les lésions cérébrales, causes des accidents convulsifs, n'altèrent pas profondément les cellules psychiques et que les troubles vaso-moteurs doivent être considérés comme primordiaux.

Alajouanine et ses collaborateurs insistent sur le rôle joué par l'apoplexie séreuse dans la mort des malades présentant des crises convulsives : l'œdème cérébral est constant dans la crise épileptique et peut déclencher la mort. Il peut expliquer que, par sa localisation aux centres de la région infundibulo-tubérienne, les phénomènes végétatifs qui accompa-

gnent la crise, comme la fièvre, la sudation et les modifications vaso-motrices.

La mort rapide dans l'eczéma du nourrisson permet également les mêmes constatations et les mêmes analogies : œdème et vaso-dilatation au niveau du cortex et de la région tubérienne, mêmes lésions au niveau des troncs nerveux sympathiques. Une atteinte du système neuro-végétatif peut être invoquée à l'origine.

Milian insiste, d'autre part, sur les lésions importantes de l'appareil endocrino-sympathique portant sur les surrénales et le corps thyroïde.

Touraine, P. Chéramy et Hadengue ont récemment procédé au dosage de l'arsenic dans les viscères d'une malade de 27 ans morte (trois jours après la dernière piqûre d'une série arsenicale) dans le coma précédé de céphalées progressives avec mouvements athétosiques, signe de Babinski variable. Ils ont constaté que, pour 100 grammes d'organe frais, le bulbe contenait 0 g. 08 d'As; le cerveau, 0,107; le foie, 0 g. 60; la thyroïde, 0 mg. 71; les surrénales, 1 mg. 40; le sang du cœur, 0 mg. 12; le liquide céphalo-rachidien, des traces indosables, ce qui confirme les données de Milian.

Le rôle du système endocrinien dans la genèse de l'encéphalopathie trouve une justification dans la prédisposition si nette de la femme enceinte. Les modifications profondes de l'organisme au cours de l'état gravide favoriseraient l'éclosion de certaines réactions d'intolérance (Tzanck et Lewi, *loc. cit.*).

Sans doute, dans notre cas, peut-on croire à une origine toxique. La malade avait reçu 0 g. 54 de médicament en cinq jours. Mais les auteurs américains (Leifer, Chargin et Hyman) ont injecté sans incidents 1.200 milligrammes de Mapharsen en cinq jours. Actuellement, depuis les travaux de Padget, on admet un mort pour 191 malades avec cette posologie. D'autre part, on a vu apparaître l'encéphalopathie arsenicale à la suite de l'absorption de dose infime de médicament (0 g. 25 de Stovarsol par voie buccale : un article de Osman Serefettin

Celik à l'Académie de médecine turque le 28 avril 1937). Ces auteurs rapportent un cas d'encéphalopathie arsenicale après absorption de 0 g. 25 de Stovarsol trois jours de suite.

Force est bien d'invoquer une intolérance individuelle imprévisible, en même temps peut-être qu'une fragilité constitutionnelle du système sympathique. Mais, sur ce dernier point, des recherches méritent d'être faites. Dans deux cas étudiés par Tzanck et Lewi, une réaction s'est faite, en effet, dans le sens vagotonique, l'autre dans le sens sympathicotonique.

On ne peut donc encore rien conclure.

Depuis la rédaction de notre thèse, nous avons eu connaissance d'un deuxième cas d'apoplexie séreuse mortelle par l'arsénone (Dichlorarsine) (en France : R. Degos, J. Delort, J. Hewitt et J. Pinard, Soc. de dermatol. et de syphiligr., 8 mars 1945).

IX. — *Syndrome agranulocytaire.*

J.-F. Sadusk (*Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1941, t. 117, n° 14) a signalé que la moitié de ses malades traités par le Mapharsen, à la dose de 1.200 milligrammes, ont présenté une anémie légère deux à trois semaines après la cure. Cette anémie n'a pu être constatée que par des examens en série. S. Golsblatt (*Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1941, t. 117, n° 14) a enregistré, toujours avec le Mapharsen, une diminution de 20 à 25 p. 100 des hématies. Mais cette anémie guérit spontanément au bout d'un mois après la cessation du traitement. Aucune modification caractéristique de la formule leucocytaire n'a été constatée. Certains malades montrent une leucocytose, d'autres une leucopénie légère, d'autres encore aucune modification. Lewin et Keddie (*Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1942, t. 118, n° 5), sur 38.416 injections de Mapharsen, rapportent 5 réactions sanguines légères, 3 purpuras et 2 troubles du système hémopoïétique. Epstein et Falconer ont montré, d'autre part, que le Mapharsen est capable de léser la moelle osseuse. Une malade fut atteinte d'anémie aplastique

après 5 doses de Mapharsen. Elle avait déjà une anémie marquée avant le traitement, cependant, et il n'y a pas de doute que sa moelle osseuse était déjà sensible; 3 morts sont rapportées, 2 d'anémie aplastique, 1 d'agranulocytose.

La toxicité hémopoïétique résultant du Mapharsen est parfois, en apparence, différente de celle de la néoarsphénamine. Le Mapharsen peut être toléré après la néoarsphénamine. C'est ainsi que chez 7 malades atteints de purpura thrombocytopénique, 1 malade atteinte de purpura et 2 malades guéris de granulocytopénie, toutes ces réactions, dues à la néoarsphénamine, ne montrèrent aucune réaction avec le Mapharsen.

R. Zorn (Dijon) a rapporté (Soc. franç. de dermatol. et de syphiligr., 8 juill. 1943) l'observation d'un syndrome agranulocytaire important à la fin d'une cure par l'arsénone. Le malade, âgé de 17 ans, pesant 49 kilos, avait reçu, pour une syphilis primaire, 1 g. 35 du médicament en 14 injections et présenta de la température (39°) avec mauvais état général, angine et stomatite ulcéreuse, dysphagie. Globules rouges, 3.700.000; globules blancs, 4.000. Le taux des polynucléaires tomba à 9 p. 100. Deux transfusions de 100 cm^3 et des piqûres répétées d'adrénaline furent faites. Le malade guérit et le traitement poursuivi par injection de bismuth lipo-soluble. L'hypothèse d'une intoxication était la plus vraisemblable, l'apparition à la fin d'une cure intense, le rétablissement rapide de l'état général après interruption de la médication, plaidaient en faveur de cette supposition.

Nous avons fait pratiquer la recherche de la numération globulaire et de la formule leucocytaire chez 22 malades au cours ou à la fin de la série de piqûres d'arsénones. Nous n'avons constaté aucune modification importante.

CONCLUSIONS

En résumé : des études expérimentales de MM. Durel, Payenneville et Mlle Allinne et de notre étude clinique du chlorhydrate d'hydroxy-4-amino-3-phényl arsénone et du chlorhydrate d'hydroxy-4-amino-3-phényl dichlorarsine, nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

I. — Les arsénones, et particulièrement le chlorhydrate d'hydroxy-4-amino-3-phényl dichlorarsine, ont montré expérimentalement un pouvoir tréponémicide considérable et immédiat, la période latente observée avec les dérivés arsénobenzoliques et les arsenicaux pentavalents, et due à leur oxydation, n'existant plus.

II. — Les arsénones circulent dans l'organisme comme le novarsénobenzol, mais beaucoup plus rapidement. L'élimination digestive est plus importante pour les arsénones que pour le 914, ce qui permet un rapprochement des piqûres, qui peuvent être quotidiennes. La série peut être terminée en quinze jours. Cependant, nous avons préféré pratiquer l'injection tous les deux jours.

III. — L'action des arsénones sur les lésions est supérieure à celle du novarsénobenzol, employé aux doses classiques.

La disparition des tréponèmes du chancre et des accidents secondaires a été constatée le lendemain de la première piqûre ou, au plus tard, le lendemain de la troisième.

Les accidents sont complètement cicatrisés toujours avant la fin du traitement, le plus souvent avant la sixième piqûre.

Nous avons noté un seul cas de chancre redux, un mois après la fin du premier traitement.

IV. — La rapidité d'action et la brièveté des séries rendent les arsénones particulièrement précieux chez la femme enceinte syphilitique, surtout si cette syphilis est traitée tardivement. De même, il semble que ce soit le produit thérapeutique de choix pour les prostituées, qui voient la durée de leur hospitalisation diminuer très sensiblement.

V. — La sérologie reste négative si elle l'est au départ. Si elle est positive, la négativation se produit dans 66.6 p. 100 des cas. La réaction de Kahn est la plus lente à se négativer.

La sérologie peut être affectée d'une certaine inertie, ce qui explique qu'elle ne soit pas constamment négative à la fin des vingt jours de la série, mais elle le devient presque toujours quinze à vingt jours plus tard.

VI. — Le traitement par les arsénones n'est pas exempt d'incidents et d'accidents que, peut-être, l'état général déficient des malades rend actuellement plus fréquents.

Les incidents ne sont pas exactement les mêmes que ceux dus au novarsénobenzol. Ils consistent : en douleurs au niveau du bras où la piqûre a été pratiquée; en choc dentaire, comme avec le bismuth hydrosoluble; en sclérose veineuse.

La fièvre, quand elle se produit, réalise les mêmes types que celle des traitements arsénobenzoliques.

Les nausées avec ou sans vomissements sont plus fréquentes qu'avec le 914.

L'hépato-néphrite peut se présenter, ainsi que des érythèmes rubéoliformes, scarlatiniformes ou urticariens. Ces érythèmes ont tous guéri.

Nous avons observé un cas d'érythème purpurique avec hépatite qui a guéri.

La névrite périphérique est beaucoup plus rare qu'avec le novarsénobenzol.

La crise nitritoïde ne s'est jamais produite.

Nous avons observé un cas d'apoplexie séreuse terminé par la mort.

Un cas d'agranulocytose curable a été signalé. Nous n'avons pas vu chez nos malades de modifications importantes de la formule sanguine, non plus que de baisse du quotient albumineux du sérum, qui est toujours demeuré, en fin de traitement, supérieur à 1.

VII. — Le traitement par les arsénones comporte les mêmes contre-indications que celui par les arsenicaux et nécessite la surveillance du foie et des reins.

VIII. — L'arsénone est un produit chimiquement et biologiquement plus séduisant que le novarsénobenzol. Il a une pharmacologie qui lui est propre. Il est, à la posologie que nous avons employée, plus actif que le novarsénobenzol, mais ne constitue pas un traitement à recommander aux malades externes qui échappent pratiquement à toute surveillance médicale régulière.

Il raccourcit très notablement la durée d'hospitalisation des malades, et c'est là d'un intérêt social essentiel.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, et si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

VU, BON A IMPRIMER :
Le Président,
JOULIA.

VU : *Le Doyen,*
DUPÉRIÉ.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Bordeaux, le 20 mai 1915.
Le Recteur de l'Académie,
A. MARCHAUD.

BIBLIOGRAPHIE

Chapitre I. — Historique.

Appel (B.). — Le Mapharsen dans le traitement de la syphilis cardio-vasculaire. Rapport préliminaire. *New England Journ. of Med.*, 16 déc. 1937, p. 992, in *Journ. Amer. Med. Assoc.*, vol. 110, n° 8, 1938, p. 609-610.

Astrachan (G.-D.). — Le Mapharsen dans la thérapeutique antisyphilitique. Etude basée sur 3.386 injections de Mapharsen. *Amer. Journ. syphiligr., gonor. and vener,. Disc.*, vol. 21, n° 1, 1937, p. 81-89.

Colf (H. N.) et Palmer (R. B.). — Le Mapharsen dans le traitement de la syphilis. *Arch. of dermatol. and syphiligr.*, vol. 36, n° 3, 1937, p. 561-580.

Durel (P.). — Traitement de la syphilis par l'arsénone. *Presse médicale.*

- A l'occasion de la communication de MM. Torlais, Pichevin et Germain. Soc. franç. de dermatol. et syphiligr., 11 févr. 1943, *Ann. de dermatol.*, n^{os} 3-4, 1943, p. 81.
- A l'occasion de la communication de M. Marceron, Soc. franç. de dermatol. et de syphiligr., 10 mars 1944.

Durel (P.) et Allinne (Mlle). — Elimination comparée du novarsénobenzol et de l'arsénone. Soc. franç. de dermatol. et de syphiligr., 8 avril 1943, *Ann. de dermatol.*, n^{os} 3-4, 1943, p. 113-116.

Durel (P.) et Payenneville (H.). — Sur l'arsénone employé à posologie moyenne. Soc. franç. de dermatol. et de syphiligr., 8 avril 1943, *Ann. de dermatol.*, nos 3-4, 1943, p. 115.

Durel (P.) et Ratner (V.). — Influence des extraits d'organe sur l'action trypanocide *in vitro* des arsenicaux. Soc. de biol.

Elliott, Baehr, Schaffer, Uster et Longh. — Evaluation de l'arsénothérapie à dose massive dans la syphilis récente. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, vol. 117, n° 14, 1941, p. 1160-1166.

Foerster (O. H.), Mac Intosh (R. L.), Wieder (L. M.) et Foerster (H. R.). — Le Mapharsen dans le traitement de la syphilis. *Arch. of dermatol. et syphiligr.*, vol. 32, n° 6, 1935, p. 868-892.

Kulchar (G. V.) et Barnett (Ch. W.). — Le Mapharsen dans le traitement de la syphilis au début. *Amer. Journ. syphiligr., gonor. and vener., disc.*, vol. 20, n° 5, 1936, p. 482-486.

Gruhzit (O.-M.), Dixon (R. S.), etc. — Le Mapharsen dans le traitement collectif de la syphilis dans une clinique pour maladies vénériennes. *Arch. of dermatol. and syphiligr.*, vol. 34, n° 3, 1936, p. 432-454.

Gruhzit (O.-M.). — Le Mapharsen (arsénoxyde) dans le traitement de la syphilis et de la trypanosomiase expérimentale. *Arch. of dermatol. and syphiligr.*, vol. 32, n° 6, 1935, p. 848-867.

Leifer, Chargin et Hyman. — Arsénothérapie à doses massives de la syphilis récente au moyen de la méthode au goutte à goutte intraveineux. Récapitulation des données. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, vol. 117, n° 14, 1941.

Levaditi (C.), Pinard (M.) et Even (R.). — L'halarsol. Sa valeur thérapeutique dans la syphilis, ses rapports avec les arsénorésistances et les réactions sérologiques. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 16 mars 1931, p. 407.

Marceron. — Traitement de la syphilis par les arsénoxydes. Soc. franç. de dermatol. et de syphiligr., 10 mars 1944.

Marshall (J. W.). Traitement de la syphilis par le Mapharsen. *Amer. Journ. syph., gonor. and vener., Disc.*, vol. 21, n° 4, 1937, p. 402-405.

Morgan (F. A.). — Valeur du Mapharsen dans le traitement de la

syphilis congénitale. *The Canad. Med. Assoc. Journ.*, janv. 1938, vol. 38, n° 1, p. 53-55.

Mouneyrat (A.). — Traitement de la syphilis par de nouveaux dérivés arsenicaux. *Progrès médical*, n° 3, 10 févr. 1944, p. 54.

O'Malloy. — Traitement rapide de la syphilis. *South Africa Med. Journ.*, n°s 15-17, 1941, analysé in *Schweiz. Med. Woch.*, 1942, n° 9, p. 274.

Peterson (S. C.). — L'emploi du Mapharsen dans le traitement de la syphilis. *The Canad. Med. Assoc. Journ.*, vol. 36, n° 2, 1937, p. 172-173.

Rangiah. — A propos de l'article de Rein et Wise sur le Mapharsen dans le traitement de la syphilis en clientèle. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, vol. 115, n° 4, 1940, p. 319.

Schamberg (J. F.), Kolmer (J. A.) et Brown (H.). — Arsénoxyde in relation to the toxicity and therapeutic activity of arsphenamine and neoarsphenamine. *Amer. Journ. syphiligr. and neurol.*, XVIII, n° 1, janv. 1934, p. 37.

Schmidt (L. E.) et Taylor (G. C.). — Traitement de la syphilis par le Mapharsen. *Amer. Journ. syphiligr., gonor. and vener., Disc.*, vol. 21, n° 4, 1937, p. 402-405.

Tatum (A. L.) et Cooper (G. A.). — Le m.-amino-p-hydroxyphenylarsénoxyde comme agent antisyphilitique. *Science*, n° 75, 1932, p. 541-542.

Torlais, Pichevin et Germain. — Traitement de la syphilis par l'arsénoxyde. Soc. franç. de dermatol. et de syphiligr., 11 févr. 1943; *Ann. de dermatol.*, n°s 3-4, 1943, p. 81.

Thomas. — Discussion des articles de Leifer et d'Elliott. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, vol. 117, n° 14, 1941.

Alstyne (C. Van) et Astrachan (G.-D.). — Le Mapharsen dans le traitement de la syphilis congénitale. *Arch. of dermatol. and syphiligr.*, vol. 38, n° 6, 1938, p. 943-948.

Vanhaecke, Breton (A.) et Guidoux. — L'arséniémie dans le traitement de la syphilis. Importance du système réticulo-endothélial. *Presse médicale*, 21 août 1943, p. 451.

Voegtlin (C.) et Smith (M.-W.). — Action trypanocide des dérivés arsenicaux. *Journ. of pharmacol. and exp. therap.*, n° 5, juill. 1920, p. 476.

Chapitre II. — Etude chimique.

Mapharsen.

Astrachan (G.-D.). — Mapharsen in antisyphilitic therapy. *Amer. Journ. syphiligr.*, vol. 21, n° 1, janv. 1937, p. 81.

Astrachan (G.-D.) et Wise (F.). — Further experiences with Mapharsen. Its use in latent syphilis. *Amer. Journ. syphiligr.*, vol. 22, n° 4, 1938, p. 470.

Chargin (L.) et Leifer (W.). — Mapharsen in the treatment of early syphilis. Comparison of results in 188 cases with those of the cooperative clinical group. *Arch. of dermatol. and syphiligr.*, vol. 40, n° 2, 1939, p. 208.

— Mapharsen in wassermann fast syphilis. *Amer. Journ. syphiligr.*, vol. 22, n° 3, 1938, p. 355.

Cole (H. M.) et Palmer (R. B.). — Mapharsen in the treatment of syphilis. *Arch. of dermatol. and syphiligr.*, vol. 36, n° 3, 1937, p. 561.

Elliott (D.-C.), Baehr (G.), Schaffer (L.-W.), Usher (G. S.) et Longh (S.-A.). — Evaluation de l'arsénothérapie à doses massives dans la syphilis récente. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1941, n° 14, p. 117.

Foerster (O.-H.), Mac Intosh (R.-L.), Weider (L.-M.) et Foerster (H.-R.). — Le Mapharsen dans le traitement de la syphilis. *Arch. of dermatol. and syphiligr.*, vol. 32, n° 6, 1935, p. 868-892.

Goldberg (M.). — Mapharsen as a substitute for neoarsphenamine in agranulocytic angina following neoarsphenamine therapy in a pregnant syphilitic women. *Amer. Journ. syphiligr.*, vol. 1, 1939, p. 79.

Gruhzit (O. M.), Lindsay (W. D.), Hendricks (G.) et Dodd (M. C.). — Mapharsen (arsénoxyde) in the therapy of experimental syphilis and trypanosomiasis. *Arch. of dermatol. and syphiligr.*, vol. 32, n° 6, déc. 1935, p. 848.

Gruhzit (O. M.), Dixon, etc. — Mapharsen in mass treatment of

syphilis in a clinic of venereal diseases. *Arch. of dermatol. and syphiligr.*, sept. 1936, p. 432, n° 3.

Kulchar (C. V.) et Barnett (Ch. W.). — Mapharsen in the treatment of early syphilis. *Amer. Journ. of syphiligr.*, vol. 20, n° 5, sept. 1936, p. 482.

Leifer (W.), Chargin (L.) et Hyman (H. T.). — Therapy in massive dosis of early syphilis. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, vol. 117, n° 14, 1941, p. 1154-1160.

Mapharsen (Le) arsenical pour traitement antisyphilitique. Notice Parke, Dawis and C°.

Marshall (J. W.). — The treatment of syphilis with Mapharsen. *Amer. Journ. of syphiligr.*, vol. 21, 406, 1937, p. 645.

Mendelsohn (H. V.). — Fixed eruption with an extracutaneous manifestation due to Mapharsen. *Arch. of dermatol. and syphiligr.*, vol. 41, n° 3, 1940, p. 509.

Peterson (S. C.). — The use of Mapharsen in the treatment of syphilis. *Canad. Med. Assoc. Journ.*, vol. 36, n° 2, févr. 1937, p. 172.

Rajain (R. V.) et Rao (N. V.). — Mapharsen in treatment of syphilis. *Indian Med. Gaz.*, vol. 74, janv. 1939, p. 24.

Jardon et Traenkle. — Reactions to Mapharsen with special references to its use in patients who reacts to the arsphenamine. *Arch. of dermatol. and syphiligr.*, vol. 36, n° 6, déc. 1937, p. 1158.

Schmidt et Taylor. — The treatment of syphilis with Mapharsen. *Amer. Journ. of syphiligr.*, vol. 21, juill. 1937, p. 402.

Thomas (E. W.). — Extraits de la discussion sur les articles de Leifer et d'Elliott. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, vol. 117, n° 14, 1941, p. 1164-1166.

Vanhaecke, Breton et Guidoux. — L'arséniémie au cours du traitement de la syphilis. *Bull. de la Soc. franç. de dermatol. et de syphiligr., juill.-août* 1943, p. 203.

Wieder (L. M.) et Foerster (O. H. et H. R.). — Mapharsen in the treatment of syphilis. Further experiences. *Arch. of dermatol. and syphiligr.*, vol. 35, n° 3, mars 1937, p. 402.

Chlorarsen.

Tompsett (R. H.), Downs (W. G.), Mc Dermott (W.) et Webster (B.). — Emploi du Chlorarsen dans le traitement de la syphilis. *Journ. pharm. and exp. therap.*, vol. 73, 1941, p. 412. Analysé in *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 118, n° 12, 1942, p. 1010.

Arsphénamine et Néoarsphénamine.

Cannon. — Le meilleur traitement de la syphilis au début jugé après 20 ans d'expérience de l'Arsphénamine, du bismuth et du mercure. *Amer. Journ. of syphiligr.*, mars 1937, p. 155.

Cantabow (H.) et Crawford (B. L.). — Fatalities following the use of neoarsphenamine. *Amer. Journ. of syphiligr.*, janv. 1933, n° 1, p. 53.

Kast (C. C.), Peterson (C. W.). — The treponemicidal activity of arsphenamine and neoarsphenamine *in vitro*. *Amer. Journ. of syphiligr.*, vol. 23, n° 2, 1939, p. 150.

Kolmer (J.-A.) et Schamberg (J.-F.). — L'influence du blocage réticulo-endothélial et de la splénectomie sur la trypanosomiase expérimentale et la syphilis et les propriétés chimiothérapiques de l'Arsphénamine et Néoarsphénamine. *Amer. Journ. of syphiligr.*, avril 1933, p. 176.

Kolmer (J. A.) et Lucke. — A comparative study of the histologic changes produced experimentally in the liver and kidneys of the rat by Asphenamine and Neoarsphenamine. *Arch. of dermatol. and syphiligr.*, mars 1924, p. 321.

Kraft (R. M.) et Harris (S.). — Quantitative studies on arsenic distribution and excretion after intraveinous injections of Neoarsphenamine. *Amer. Journ. of syphiligr.*, vol. 22, n° 2, 1938, p. 215.

Moore (J. E.). — The spirocheticidal activity of arsphenamine *in vitro*. *Amer. Journ. of syphiligr.*, vol. 23, n° 2, 1939, p. 258.

Oliver. — Arsphenamine hepatitis, maculopapular syphilid. *Chicago dermatol.*, 17 mars 1926.

Ore. — Medical shock following the use of Neoarsphenamine. *The Brit. Journ. of dermatol.*, févr. 1933, p. 58.

Parker (G. C.) et Perkins (O. C.). — Arsphenamine poisoning. *Ann. int. Med.*, 13 févr. 1940, p. 1306.

Prokey (T. E.). — The affect of artificial temperatures on stability of Neoarsphenamine. *Publ. Health Reports*, vol. 54, n° 6, 1939, p. 228.

Raiziss (G. W.). — Comparative chimiotherapeutic studies of « Arsenoxide » and Neoarsphenamine. *Amer. Journ. syphiligr. and neurol.*, vol. 19, n° 4, oct. 1935, p. 473.

Rosenthal (S. M.). — The formation of arsenoxide from the Arsphenamine in the living animal and in test tube oxidation. *Publ. Health Reports*, vol. 47, n° 17, 22 avril 1932, p. 933.

Rosenthal (S. M.) et Prokey (T. E.). — Relation of arsenoxide content to toxicity of fresh and old samples of arsphenamine. *Publ. Health Reports*, vol. 48, n° 32, 4 août 1933, p. 969.

Schoch (A. G.). — Arphenamine dermatitis attempted sensitization to Neoarsphenamine and further observation on the patch test. *Arch. dermatol. and syphiligr.*, vol. 30, n° 5, nov. 1934, p. 672.

Stokes (J. H.) et Beerman (H.). — New arsphenamine synthetics in the treatment of syphilis (Triarsen). *Arch. of dermatol. and syphiligr.*, vol. 35, n° 1, janv. 1937, p. 78.

Thornley (J. P.). — Comparaison de la Néoarsphénamine et de l'Arsphénamine. Résultats des réactions chez 999 malades en traitement et en observation pendant au moins six mois. *Arch. of dermatol. and syphiligr.*, févr. 1933, p. 185.

Wast, Peterson et Kolmes. — Activité tréponémicide de l'Arsphénamine et de la Néoarsphénamine *in vitro*. *Amer. Journ. of syphiligr.*, mars 1939, p. 150.

Weinberg (T.). — Medical shock following intravenous therapy with Arsphenamine. *Amer. Journ. of syphiligr.*, n° 21, juill. 1937, p. 376.

Voegtlin (C.) et Smith (H. W.). — Valeur thérapeutique relative de l'Arsphénamine et de la Néoarsphénamine de fabrication différente. *The Journ. of Pharmacol. and exp. therap.*, n° 6, janv. 1921, p. 449.

Voegtlin (C.) et Smith (H. W.). — Action trypanocide des dérivés arsenicaux. *The Journ. of pharmacol. and exp. therap.*, n° 5, juill. 1920, p. 475.

Arsénobenzène et Arsénone.

Adler (J.-M.). — Le traitement arsenical massif de la syphilis. Thèse Paris, 1929, n° 8.

Buttner (J.). — Contribution à l'étude de la toxicité des arsénobenzènes. Thèse Paris, 1935, n° 369, in-8°.

Cogniot. — Enquête sur les conceptions de la thérapeutique antisyphilitique à l'étranger. Thèse Paris, 1939, in-8°.

Cottini et Negrisoli. — Observations sur la thérapeutique arsénobenzolique intensive d'après la méthode de Rebaudi et Savalescu. *Boll. sez. reg. Soc. ital. di dermatol.*, avril 1935, p. 223.

Davies (T. A.). — The treatment of veneral diseases. *General Practise*, Londres, 1935, vol. 202, in-8°.

Dubois (A.). — A propos du mode d'action de la Tryparsamide sur les trypanosomes. *Ann. de la Soc. belge de méd. trop.*, n° 1, 31 mars 1930, p. 87.

Dubois (A.) et Noël (G.). — Activité thérapeutique expérimentale des divers arsénobenzènes. *Bruxelles médical*, n° 1, 2 nov. 1935, p. 10.

Durel (P.) et Payenneville. — Sur une méthode de traitement de la syphilis par l'Arsénoxyde. Soc. franç. de dermatol. et syphiligr., 9 juill. 1942.

Fordyce, Rosen et Myers. — Quantitative studies in syphilis from a clinical and biological point of view. *Amer. Journ. of* de *syphiligr.*, juill.-août 1923.

Gastinel (P.) et Pulvenis (R.). — Subsiste-t-il une immunité après le traitement par l'arsénobenzol des animaux syphilitiques ? *Bull. de la Soc. franç. de dermatol. et de syphiligr.*, vol. 46, n° 3, 1939, p. 332.

Golay (J.). — Remarques nécessaires sur le traitement de la syphilis. *Ann. des mal. vénér.*, n° 6, juin 1937, p. 401.

Journal médical français, mars 1923 : Traitement de la syphilis.

Kolmer (J.-A.) et Kast (C.-C.). — Mécanisme de l'action spirochéticide et trypanocide des arsenicaux organiques *in vitro* et *in vivo*. *Amer. Journ. of syphiligr.*, vol. 24, n° 2, 1940, p. 201.

Laugier (P.). — Résultats du traitement de la syphilis par les arsénones. Soc. de dermatol. et de syphiligr., 13 mai 1943.

Levaditi (C.), Pinard (M.) et Even. — L'halarsol, sa valeur thérapeutique dans la syphilis, ses rapports avec les arsénorésistances et les réactions sérologiques. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 6 mars 1931, p. 407.

Martenstein (H.) et Gougerot (H.). — Le traitement de la syphilis. *Ann. franç. des mal. vénér.*, n° 7, juill. 1935, p. 481.

Meyssan (P.). — L'état actuel de l'arsénothérapie dans le traitement de la syphilis. Thèse Bordeaux, 1933.

Milian (G.). — Le tréponème dans le sang. Acad. de méd. de Paris, 31 mars 1942.

— La thérapeutique antisyphilitique depuis l'avènement du xx^e^ siècle. *Rev. franç. de dermatol.*, n^os^ 9-10, 1938, p. 363.

Osgyani (A.). — La stabilité des arsénobenzols au point de vue de leur toxicité expérimentale. *Borgyo urol. es vener. szem.*, vol. 16, n° 14, 1938, p. 62.

Périn (L.). — Les directives générales du traitement de la syphilis. *Bulletin médical*, vol. 54, n° 15, 1940, p. 177.

Petges (G.). — Température et conservation des dérivés arsenicaux antisyphilitiques. *Paris médical*, 7 mars 1936, p. 8.

— Evolution du traitement de la syphilis. *Prophylaxie antivénér.*, vol. 7, n° 10, oct. 1935, p. 667.

Pomaret. — Recherches physiologiques sur le choc et l'hypotension artérielle par les arsénobenzènes et l'hypotension par l'arsénoxyde. *Soc. franç. de dermatol. et de syphiligr.*, 1921, p. 415.

Reffy (Fr.). — Nouvelles recherches sur le novarsénobenzol. *Rev. franç. de dermatol. et de syphiligr.*, vol. 13, n° 6, 1937, p. 317.

Régnier. — Etude des arsenicaux. Thèse Paris, 1938, n° 760.

Richter (R.). — La dispersion des dérivés arsénobenzoliques dans l'organisme du lapin. *Arch. f. dermatol. u. syphiligr.*, 2 févr. 1937, p. 239.

Sapiro. — Réactions thoraciques au cours du traitement arsenical. Thèse Paris, 1938, n° 654.

Savy (P.). — Traité de thérapeutique clinique. Masson et Cie, édit., 4e éd., 1942; t. I : Traitement de la syphilis.

Schmid (R.). — Contribution à l'étude pharmacodynamique du novarsénobenzol. Thèse Paris, 1932, n° 303.

Serra (G.) et Gagna (F.). — Contribution expérimentale à l'étude du mécanisme d'action des arsénobenzols et des composés aromatiques d'arsenic pentavalents. *Il Dermosifil.*, mars 1940, p. 115 à 150.

Sézary (A.). — A propos de la spécificité en thérapeutique. Le mode d'action des médications antisyphilitiques. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, n° 16, 18 mai 1931, p. 731.

Thibaut de Montauzon de Lafaye (M.). — La vérification clinique des novarsénobenzènes. Thèse Paris, 1931, n° 479.

Vernes (A.). — Sur la curabilité de la syphilis. Soc. de méd. de Paris, 24 févr. 1940.

Vieuchange (J.). — La guérison naturelle de la syphilis acquise. Thèse Paris, 934, n° 675.

Villanova Cantana. — Sur le contrôle expérimental des préparations arsénobenzoliques. Congr. internat. de dermatol., Budapest, 1935, p. 350.

Weissenbach (R.-J.) et Basch (G.). — Les traitements de la syphilis. Paris, 1934, G. Doin, édit.

Widder (L.). — Le traitement conjugué arséno-bismuthique de la syphilis. Thèse Paris, 1930, n° 243.

Chapitre III. — Etude clinique.

Levaditi (C.). — La lyse tréponémique au cours du traitement par le novarsénobenzène. *C. R. de la Soc. de biol.*, 11 juill. 1942, p. 453-454.

Levaditi (C.), Schoen (R.) et Vaisman (A.). — Nouvelles recherches sur le cycle évolutif du virus syphilitique. *C. R. de la Soc. de biol.*, CXV, n° 2, 1934.

Levaditi (C.), Waisman (A.), Schoen (Mlle R.) et Manin (Y.). — Sort du *Treponema pallidum* sous l'influence thérapeutique de l'arsenic et du bismuth. Sa persistance dans les tissus des animaux réfractaires. *Bull. de la Soc. franç. de dermatol. et de syphiligr.*, 12 déc. 1935, p. 1813.

Milian (G.). — Actions thérapeutiques immédiates dans les maladies infectieuses. *Bull. de la Soc. franç. de dermatol. et de syphiligr.*, nov.-déc. 1942, p. 487.

Mollinedo (R.). — Essai sur le cycle évolutif des spirochètes. Thèse Paris, 1942, Bibliogr., 10 pl.

Simon (Cl.). — Est-ce bien le tréponème pâle qui est l'agent de transmission de la syphilis ? *Bulletin médical*, 28 avril 1934, p. 259.

Simon (Cl.) et Mollinedo (R.). — Diagnostic de la syphilis primaire par la recherche des granules spirochétogènes. *Presse médicale*, 21 mai 1940.

— Le granule spirochétogène dans les gommes syphilitiques cutanées. *Presse médicale*, 29 avril 1941, p. 464-466.

Spillmann (A.). — A propos du dépistage des germes syphilitiques virulents et de leur stérilisation parmi les prostituées surveillées. *Ann. des mal. vénér.*, vol. 29, n° 10, oct. 1934, p. 732.

Van den Berghe. — Valeur comparative de divers procédés de coloration pour la mise en évidence des tréponèmes et des leptospires dans les frottis. *Rev. belge des sc. méd.*, t. III, n° 9, nov. 1931, p. 994.

Wlassics (T.). — Les formes visibles de l'agent pathogène invisible. *Ann. de dermatol. et de syphiligr.*, déc. 1935, p. 1147.

Action des arsénones chez la femme enceinte.

Carrière (P. B.). — Du résultat des traitements de la syphilis évoluant chez la femme enceinte. Thèse Lyon, 1934-1935, n° 1.

Cord (J.-R.). — Syphilis chez les femmes enceintes. *Surg. Gyn. Obst.*, 15 févr. 1938, t. LXVI, n° 24, p. 441-442.

Cordiviola (L.-A.). — Résultats du traitement de la syphilis chez la femme enceinte. *Rev. argent. de dermatol.*, t. 21, 1937, p. 630.

— *Rev. urug. de dermatol.*, n° 10, 2e trim. 1938, p. 268.

Dally (Ph.). — Syphilis et grossesse. *Paris médical*, n° 23, 9 juin 1934.

Gate (J.). — Syphilis et gestation. *Journ. méd. de Lyon*, 20 mai 1937, n° 417, p. 293-298.

Ingraham. — Les accidents de l'arsénothérapie au cours de la syphilis primaire des femmes enceintes. *Journ. of the Amer. Med. Assoc.*, 22 avril 1939, p. 1537.

Lauzenberg (P.) et Laugier (P.). — Mort rapide survenue chez une femme enceinte au cours d'un traitement arsénobismuthique avec vomissements, vertiges, etc. (et disc.). *Bull. de la Soc. franç. de dermatol. et de syphiligr.*, n° 3, mars 1936, Réunion de Strasbourg, p. 477.

Madrange (R.). — Le traitement arsenical peut-il interrompre la grossesse ? Crises nitritoïdes à retentissement utéro-placentaire. Thèse Toulouse, 1931-1932, n° 35.

Paley (S.-S.). — Encéphalite hémorragique dans la grossesse après un traitement antisyphilitique par la Néoarsphénamine. *Amer. Journ. syphiligr.*, janv. 1939, t. XXIII, n° 1, p. 69-75.

Milian (P.). — A propos de la mort par œdème aigu du poumon à la suite du 914. *Bull. de la Soc. franç. de dermatol.*, 1930, R. S., p. 764.

Pautrier (L.-M.) et Glasser (R.). — Mort par œdème aigu du poumon chez une femme enceinte à la suite d'une injection de 914. *Bull. de la Soc. franç. de dermatol. et de syphiligr.*, R. S., 1929, p. 1169.

Merklen, Wolf et Neel (A.). — Choc arsénobenzolique avec avortement consécutif. *Bull. et Mém. de la Soc. franç. de dermatol. et de syphiligr.*, R. S., 1925, p. 148.

Portes (L.), et Depaillat. — Erythrodermie et ictère au cours d'une série de novarsénobenzol chez une femme enceinte de huit mois. *Bull. et mém. de la Soc. d'obst. et de gynécol.*, t. XXVI, n° 6, juin 1937, p. 450-453.

Rossi. — Action du 914 sur la grossesse. *Giorn. ital. del vénér.*, 1924, fasc. II, p. 566.

Schego. — Diagnostic, traitement et contrôle de la syphilis chez la femme enceinte. *Ann. de dermatol. et de syphiligr.*, n° 1, janv. 1931, p. 70.

Vamos (L.) et Bohm (A.). — Action des préparations arsénobenzoliques sur le fœtus. *Arch. f. dermatol. u. syphiligr.*, 8 déc. 1937, p. 245-255.

Chapitre IV. — Action sur la sérologie.

Andreani Constantin (Mme). — Etude de la sensibilité de la réaction de Kahn. *Ann. de dermatol.*, juin 1932, p. 459.

Auguste (Ch.). — Sur la réaction de B.-W. dans le sérum débarrassé des globulines. Comparaisons avec les réactions de Kahn, Hecht et Vernes. *Echo médical du Nord*, n° 10, 10 mars 1935, p. 388.

Barthélemy (R.). — Sérologie moderne de la syphilis. *Bull. médical*, n° 42, 18 oct. 1941, p. 481.

Bernard (R.) et Van de Branden (F.). — Nouvelle contribution à l'étude comparée des séro-réactions de B.-W. et de Kahn. *Bruxelles médical*, vol. 17, n° 15, 7 févr. 1937, p. 535.

Blitstein. — Etude comparative des réactions de B.-W., Hecht, Meinicke, Kahn et Vernes. *Bruxelles médical*, t. XI, n° 48, 27 sept. 1931, p. 1400.

Borrien (H.). — La réaction de Muller dans le diagnostic de la syphilis, sa comparaison avec la réaction de Kahn. *Bulletin médical*, n° 19, 9 mai 1931, p. 319.

Brailowsky et Broumstein. — Sur la réaction de Kahn. *Venerologia dermatologia*, Moscou, juin-juill. 1930, p. 53-59.

Brousse (H.-G.). — Etude comparative des réactions d'hémolyse et des réactions de floculation pour le séro-diagnostic de la syphilis. *Gaz. hebd. des sc. méd. de Bordeaux*, n° 25, 23 juin 1935, p. 390.

Bujeaud (L.). — Action du traitement conjugué arséno-bismuthique sur les réactions de Hecht, Kahn, Meinicke et Vernes dans la syphilis primaire et secondaire. Thèse Paris, 1934, n° 48.

Carrera (J.-L.) et Reinecke (B.). — Les variations inexplicables de la réaction de Kahn au cours du chancre. *Rev. argent. di dermatol.*, vol. 20, n° 4, 1936, p. 655.

Compte rendu de la Commission d'hygiène de la Société des Nations, 3e session, Genève, 25 oct. 1928.

Demanche. — Action variée des médicaments spécifiques sur les diverses réactions sérologiques de la syphilis. *Ann. des mal. vénér.*, janv. 1933, p. 32.

— Technique de la réaction de Kahn. *Presse médicale*, 16 mars 1929, p. 356.

— La réaction de Kahn. *Rev. franç. de dermatol. et syphiligr.*, vol. 13, n° 5, 1937, p. 243.

— Les résultats discordants dans la sérologie de la syphilis. *Semaine des hôp. de Paris*, 1er févr. 1939, p. 71.

Demanche et Guenot. — Valeur de la réaction de Kahn pour le sérodiagnostic de la syphilis. *Bull. de la Soc. franç. de dermatol. et de syphiligr.*, avril 1929, p. 405.

— Un an de pratique de la réaction de Kahn (et disc.). *Bull. de la Soc. franç. de dermatol. et de syphiligr.*, juill. 1930, Réunion de Strasbourg, p. 1001.

Encyclopédie médico-chirurgicale : Syphilis-sérologie, réactions de floculation.

James (L.) et Jude (A.). — Valeur comparative de la réaction de Vernes, de Kahn et de Meinicke. *Ann. des mal. vénér.*, janv. 1935, p. 49-55.

Kahn. — The Kahn test practical guide. Un vol. de 202 p., Baillière, Tindall et Cox, Londres.

Lefèvre (G.-M.-T.). — La réaction de Kahn. Comment l'interpréter ? Thèse Lille, 1934-1935, n° 20.

Margarol (J.) et Devèze (P.). — Valeur du diagnostic comparé des réactions d'hémolyse et des réactions de floculation. *Arch. de la Soc. des sc. méd. et de biol. de Montpellier*, févr. 1935, t. XVI, p. 35-52.

Maurix (B.). — La réaction de Kahn. Thèse Lyon, 1933-1934, n° 39.

Mignot. — Action comparée des divers médicaments d'attaque sur la sérologie dans la syphilis récente (80 cas). Thèse Lyon, 1936-1937, n° 13.

Mougneau (R.). — Les réactions sérologiques de la syphilis. Interprétations pratiques. *Journ. de méd. de Bordeaux*, 20 oct. 1936, n° 29, p. 707-715.

Rapaport. — Etude comparative des réactions de Vernes, Sachs, Meinicke, Dreyer et Kahn. Thèse Paris, 1929, 52 p., n° 308.

Salomon (Mlle E.). — La réaction de Kahn dans le séro-diagnostic de la syphilis. *C. R. de la Soc. de biol.*, n° 18, 31 mai 1929, p. 286.

Spillmann (L.), de Lavergne et Lévy (R.). — Six mois d'utilisation de la méthode de Kahn au Laboratoire régional de sérologie de Nancy. *Bull. de la Soc. franç. de dermatol. et de syphiligr.*, juin 1930, Réunion de Nancy, p. 639.

Ullmo (A.). — Résultats comparatifs entre les réactions de Kline d'une part, les réactions de B.-W., Hecht-Bauer, Vernes et Kahn d'autre part. *Ann. de dermatol. et de syphiligr.*, 7e série, 6, n° 8, août 1935, p. 709.

— Précocité élective de la réaction de Kahn au début de l'infection syphilitique. *Ann. de dermatol. et de syphiligr.*, 7e série, n° 2, févr. 1934, p. 153.

Van Runckelen. — La réaction de Kahn. Etude comparative avec les épreuves sérologiques classiques de la syphilis. *Ann. des mal. vénér.*, nov. 1929, p. 997.

Chapitre V. — Equilibre des protéines du sérum.

Lévy (G.) et Martinet (P.). — Troubles de la nutrition. Syphilis viscérale *in* Ed. Jeanselme, Traité de la syphilis, G. Doin et Cie, éd. 1934, t. III, p. 424 et suiv.

Trautmann et Chancogne (Mlle). — Contribution à l'étude de l'équilibre protéique du sérum sanguin dans la syphilis. *Arch. de l'Institut prophylactique*, t. IX, n° 1, 1937, p. 25.

Chapitre VI. — Incidents et accidents.

Douleur dans le bras.

Schock (A. G.). — Treatment of venous spasm resulting from injection of Mapharsen or Arsphenamine. *Arch. dermatol. and syphiligr.*, vol. 34, n° 6, déc. 1936, p. 1031.

Thomas (E.-W.). — Extrait de la discussion sur les articles de Leifer et d'Elliott (Dr. W. F. Spiller). *Journ. Amer. Med. Assoc.*, vol. 117, n° 14, 1941, p. 1164-1166.

Choc dentaire.

Benech. — Traitement des syphilis viscérales par les injections intraveineuses de sels de bismuth. Soc. de méd. de Nancy, 10 mai 1922.

— Mille injections intraveineuses de sels de bismuth. Soc. de méd. de Nancy, déc. 1922 et 24 janv. 1923.

Bodin. — Les voies d'introduction des médicaments dans la thérapeutique antisyphilitique. II[e] Congr. de dermatol. et de vénér. de langue franç., Strasbourg, 25-27 juill. 1923.

Denarie (M.). — Contribution à l'étude de la stomatite arsenicale. Thèse Paris, 1930, n° 104.

Dupuys-Dutemps, Burnier et Blum (P.). — Amblyopie transitoire à la suite d'une injection intramusculaire de sel oléosoluble de bismuth (et discussion : Cl. Simon, Jausion, Sezary, Milian). *Bull. de la Soc. franç. de dermatol. et de syphiligr.*, n° 5, mai 1931, p. 767.

Ernotti. — Stomatite arsenicale. *Bull. de la Soc. franç. de dermatol. et de syphiligr.*, 11 déc. 1924, p. 522.

Frison (L.). — Les accidents buccaux des traitements de la syphilis. Leur prophylaxie, leur traitement. *Bruxelles médical*, 1933, numéro spécial, p. 79.

Galliot (A.). — La bismutothérapie. Incidents. Accidents. Intolérance. *Journ. de méd. et de chir. prat.*, vol. 106, n° 17, 10 sept. 1935, p. 639.

Hudelo et Rabut. — Incidents et accidents de la bismutothérapie dans le traitement de la syphilis. *Presse médicale*, 9 avril 1924, p. 312.

— De quelques accidents de la bismutothérapie. *Bull. de la Soc. franç. de dermatol. et de syphiligr.*, R. S., 1930, p. 1023.

Joulia (P.). — Les incidents et accidents observés à Bordeaux chez les sujets traités par les injections intramusculaires de bismuth. *Journ. de méd. de Bordeaux*, vol. 112, n° 16, 10 juin 1935, p. 440.

Lebourg (L.). — Stomatite arsenicale. *Rev. franç de dermatol. et de vénér.*, vol. 9, n°s 7-8, juill.-août 1933, p. 399.

Levaditi (C.). — Le bismuth dans le traitement de la syphilis. Masson et Cie, édit., Paris, 1924.

Mahé (G.). — Le « choc dentaire » dans les traitements bismuthiques. *Revue de stomatologie*, vol. 39, n° 4, avril 1937, p. 256.

Marie et Fourgade. — Note concernant le traitement des syphilis nerveuses par le tartro-bismuthate de soude et de potasse. *Ann. de l'Institut Pasteur*, janv. 1922, p. 34.

Milian (G.). — Actions biotropiques immédiates dans les maladies infectieuses. *Bull. de la Soc. franç. de dermatol.*, nov.-déc. 1942, p. 488.

Milian (G.) et Périn. — La stomatite bismuthique. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, janv. 1922, p. 135.

Nicolas, Massia et Gate. — Traitement de la syphilis par le bismuth. I^er^ Congrès de dermatol. et de syphiligr. de langue franç., Paris, juin 1922.

Pautrier. — Les injections intraveineuses de bismuth. II^e^ Congr. de dermatol. et de vénér., de langue franç., Strasbourg, 25-27 juill. 1923.

Pietkiewicz. — Nettoyage de la bouche et des dents en vue des traitements mercuriels et bismuthiques. Rev. franç. de dermatol. et de vénér., juin 1926, p. 350.

Simon (Cl.). — Sur la stomatite arsenicale (2 obs.). *Bull. de la Soc. franç. de dermatol. et de syphiligr.*, 1923, p. 47.

— Lettre à un médecin praticien sur la dermatologie et la véné-

réologie, XXIX. Deux ans de pratique de bismuth liposoluble. *Bulletin médical*, n° 24, 5 juin 1930, p. 407.

Wilken (A.). — Du rôle de l'odonto-stomatologie dans la syphilis. *Progrès médical*, n° 43, 26 oct. 1935, p. 1715.

Sclérose veineuse.

Balzer (F.) et Martingay. — Altérations des veines consécutives aux injections intraveineuses d'arsénobenzol. Essai d'un nouveau mode de préparation des solutions. *Bull. de la Soc. franç. de dermatol. et de syphiligr.*, 1911, p. 247.

Binet (L.) et Verne (J.). — Evolution histo-physiologique de la veine à la suite de son oblitération expérimentale. *Presse médicale*, 10 juin 1925, p. 761.

Gaucher (E.), Gougerot (H.) et Guggenheim. — Accidents dus à l'arsénobenzol. Thromboses veineuses. Tuméfaction douloureuse persistant au point d'injection. *Bull. de la Soc. franç. de dermatol. et de syphiligr.*, 1911, p. 51.

Sicard (J.-A.) et Gaugier. — Traitement des varices par la méthode sclérosante. Masson et Cie, édit., Paris.

Tauber (E. B.) et Goldman (L.). — La thrombo-phlébite à distance consécutive à l'injection de Néoarsphénamine. *Amer. Journ. of syphiligr.*; n° 4, juill. 1936, p. 382-383.

Fièvre.

Bezançon (F.) et Matthieu Pierre-Weill. — Fièvres infectieuses et fièvres protéiniques. *Annales de médecine*, t. XVI, n° 6, déc. 1924, p. 522.

Elliott (D.-C. et Collaborateurs. — Evaluation de l'arsénothérapie à doses massives dans la syphilis récente. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, vol. 117, n° 14, p. 1160.

Dramez (E.). — De la réaction thermique dans le traitement par l'arsénobenzol. Thèse Paris, 1920.

Gougerot (H.). — Les quatre zones de la feuille de température du syphilitique traité par les arsénobenzènes. *Concours médical*, n° 15, 11 avril 1943, p. 299.

Gougerot (H.). — Le traitement de la syphilis en clientèle. N. Maloine, édit., Paris, 1927.

Leifer (W.), Chargin (L.) et Hyman (H.-T.). — Arsénothérapie à doses massives de la syphilis récente au moyen de la méthode du goutte à goutte intraveineux. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1941, vol. 117, n° 14, p. 1154-1160.

Littner (A.-S.). — La fièvre du neuvième jour sans éruption au cours du traitement par les arsenicaux. Thèse Paris, 1935, in-8°, n° 820.

Milian (G.). — Les conflits thérapeutiques dans le traitement de la syphilis. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 1928, p. 306.

Schulmann (E.). — Etudes cliniques de syphiligraphie. Masson et Cie, édit., Paris, 1932.

Incidents digestifs.

Beniaminovitch (A.) et Chousteroff (G.). — L'épreuve de capacité fonctionnelle du foie d'après Barok au cours du traitement spécifique de la syphilis. *Soviet. vestnek. vener. i dermatol.*, avril 1933, p. 172-180.

Bertrand. — Des troubles hépatiques survenant au cours du traitement antisyphilitique par les arsenicaux organiques. *Bruxelles médical*, 17 janv. 1926, p. 380.

Blum (P.). — Le foie dans le traitement de la syphilis. *Ann. des mal. vénér.*, nov. 1932, p. 805.

Bouvaist (J.). — Contribution à l'étude de l'ictère syphilitique primaire. Thèse Paris, 1939.

Campbell (A. D.) et Soffer (L. J.). — The results of bilirubin test for liver function on patients recovered from asphenamine jaudnice. *Ann. Journ. syphiligr.*, vol. 21, n° 4, juill. 1937, p. 420.

Casabianca, Dunay et Vague. — Recherche sur les troubles du métabolisme azoté au cours du traitement par le novarsénobenzol. *Marseille médical*, n° 74, 1937, p. 229.

Cespedes (Y.), Serrano (V. de). — L'urobilinurie et les réactions hépatiques à l'occasion de la chimiothérapie antisyphili-

tique. Thèse Marseille, 1935-1936, n° 32, in-8°, et *Marseille médical*, 1936, n°s 22-23-24.

Christini (L.). — Action d'une thérapeutique spécifique sur la glycémie des syphilitiques. *Ann. des mal. vénér.*, n° 7, 1937, p. 492.

Fiessinger (N.). — Du rôle de la syphilis dans la pathologie hépatique. *Bruxelles médical*, numéro spécial, 1933, p. 55.

Galliot (A.). — Le foie et les traitements antisyphilitiques. *Ann. des mal. vénér.*, vol. 32, n° 5, mai 1937, p. 329.

Gate, Thiers et Cuilleret. — Accidents chimiothérapiques par hypersensibilité. Librairie scientifique Cannigli, Lyon, 1935.

Jausion (H.), Champsaur (H.) et Giard (R.). — Les infections et les intoxications contingentes et provoquées par la chimiothérapie. Délibér. Congr. dermatol. internat., Budapest, 1935, I, p. 457.

Lazerat. — L'ictère grave apparaissant chez les syphilitiques traités par les arsénobenzènes. Thèse Paris, 1926, Legrand, édit.

Leulier (A.), Gate (I.) et Linard (P.). — Le coefficient de Maillard chez les syphilitiques soumis à la thérapeutique novarsénobenzolique. *C. R. de la Soc. de biol.*, n° 24, 11 juill. 1930, p. 1009.

— A propos de l'action des arsénobenzènes sur la cellule hépatique. Modifications révélatrices du coefficient de Maillard. *Bull. de la Soc. franç. de dermatol. et de syphiligr.*, R. L., 1930, p. 844.

Masson (I.). — Du rôle de la sensibilisation dans certains ictères de la chimiothérapie antisyphilitique. Thèse Lyon, 1932-1933, n° 112.

Organska. — Etude fonctionnelle du foie au cours des diverses périodes de la syphilis. Influence des médicaments antisyphilitiques sur les fonctions hépatiques. *Medycina*, 7 févr. 1935, p. 85.

Montlaur (H.). — Intolérance aux arsénobenzènes et petit éthylisme mondain. *Archives hospitalières*, mars 1933, p. 86-87.

Petges (G.), Petges (A.) et Beaumont (G.). — Hépatite grave d'origine novarsénobenzolique. Guérison. *Gaz. hebd. des sc. méd. de Bordeaux*, 7 août 1932, p. 498.

Rolland (A.). — Contribution à l'étude de la valeur fonctionnelle du foie par l'épreuve de la galactosurie provoquée au cours des traitements d'attaque de la syphilis. Thèse Paris, 1936, n° 176.

Tzanck (A.). — Caractères propres et intolérance hépatique. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 25 févr. 1935, p. 250.

Tzanck (A.), Bensaude (A.) et Cachin (M.). — Les ictères de la chimiothérapie antisyphilitique. *Presse médicale*, n° 69, 28 août 1935, p. 1345 (Bibliographie).

Tzanck et Cachin (M.). — L'ictère grave de la syphilis précoce (et disc.). *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 11 févr. 1935, p. 177.

Vauthey (M.). — Insuffisance hépatique latente des syphilitiques et accidents extra-hépatiques de l'arsénothérapie. *Progrès médical*, n° 32, 10 août 1935, p. 1321.

— Etude sur l'intolérance hépatique aux agents chimiques. *Ann. des mal. vénér.*, févr. 1938, p. 81.

Zorn (R.). — Le coefficient de Maillard dans les accidents dus au novarsénobenzol. *C. R. de la Soc. de biol.*, vol. 118, n° 7, 1935, p. 661, et *Ann. de dermatol. et de syphiligr.*, mai 1935, p. 416.

Toxicodermies. — Erythèmes.

Béchet (M.). — Contribution à l'étude du syndrome secondaire de la chimiothérapie (accidents cutanés). Thèse Paris, 1937, n° 631.

Dao Tuan Kiet. — Des érythèmes arsenicaux du neuvième jour. Thèse Montpellier, 1935-1936, n° 7.

Dekeyner (L.). — Les complications cutanées des traitements antisyphilitiques. *Bruxelles médical*, n° 14, 3 févr. 1935, p. 377.

Debaille (G.-M.). — Contribution à l'étude des manifestations post-

arsénobenzoliques imputables au biotropisme de Milian. Thèse Bordeaux, 1929, n° 98.

Garnier (G.). — Les érythèmes des arsénobenzols, éruptions érythémateuses survenant chez les syphilitiques traités par les arsénobenzols. Paris, 1929, Jouve, édit., 160 p., in-8°.

Gougerot et Brouet. — Erythème biotropique du deuxième jour au cours d'un traitement par le 914. *Ann. des mal. vénér.*, nov. 1935, p. 850.

Gougerot et Chaminadas (Mlle). — Deux érythèmes successifs, l'un morbilliforme, l'autre scarlatiniforme. *Ann. des mal. vénér.*, mai 1940, p. 136 à 138.

Gougerot et Frumassan (P.). — Erythème biotropique du cinquième jour, après 914, érythème d'abord noueux puis polymorphe (érythémato-papuleux), enfin rubéoliforme. *Ann. des mal. vénér.*, juin 1936, p. 422.

Gougerot et Patte. — Erythème biotropique, puis pointillé tardif, toxique et purpura. *Ann. des mal. vénér.*, sept. 1932, p. 665.

Gougerot et Dreyfus. — Erythème du neuvième jour annoncé le huitième jour par une hémoptysie. *Ann. des mal. vénér.*, sept. 1938, p. 542.

May (José). — Quelques considérations sur les réactions cutanées provoquées par les thérapeutiques arsenicales. *Rev. Urug. de dermatol. et de syphiligr.*, 16 déc. 1936, p. 299.

Milian (G.). — Les érythèmes interthérapeutiques du neuvième jour. *Bull. de l'Acad. de Méd. de Paris*, 23 mai 1933, p. 704.

— Urticaire immédiat des arsénobenzènes. Soc. méd. des hôp. de Paris, séance du 29 avril 1938.

— Contagiosité des érythèmes médicamenteux du neuvième jour (arsenicaux en particulier). *Prophylaxie antivénér.*, mai 1941, p. 149-187.

— Les érythèmes du neuvième jour ne sont ni anaphylactiques, ni toxiques, ni infectieux. *Paris médical*, 15 janv. 1935, p. 74-76.

Périn (L.). — Formes cliniques des érythèmes arsenicaux. *Rev. méd. franç.*, oct. 1933, p. 675-679.

Robinson. — Erythème du neuvième jour suivi d'hépatite aiguë et d'ictère à la suite de la continuation du traitement par l'Arsphénamine. *Arch. of dermatol. and syphiligr.*, juin 1938, p. 1031.

Rabeau (H.) et Ukrainczyk. — De la valeur pratique des tests dans les accidents cutanés survenant au cours des traitements arsenicaux. *Bull. de la Soc. franç. de dermatol. et de syphiligr.*, n° 9, déc. 1925, p. 1809.

Wanstein (A.) et Smelov. — Sur la question de la symptomatologie, de la pathogénie et de la thérapeutique des exanthèmes précoces arsénobenzoliques. Erythème du neuvième jour de Milian. *Ann. de dermatol.*, mars 1937.

Vertiges.

Gougerot (H.). — Le traitement de la syphilis en clientèle. Arsénothérapie. Viscéro-récidives. N. Maloine, édit., Paris.

Milian (G.). — Polynévrite arsénicale. *Paris médical*, n° 9, mars 1935, p. 200.

Lévin (E.-A.) et Keddie (F.). — Effets toxiques après emploi du Mapharsen. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, vol. 118, n° 5, p. 368.

Pannet (R.-S.-A.). — Les névrites arsénobenzoliques. Thèse Paris, 1932, n° 185.

Tinel (I.). — Polynévrites, *in* Roger (G.-M.), Widal (F.) et Teissier (P.-J.), Nouveau traité de médecine, fasc. XXI, Masson et Cie, édit., Paris, 1927.

Apoplexie séreuse.

Alvarez Gonzales (A.). — Encéphalite hémorragique atypique post-néoarsénobenzolique. *Actas dermosifilo*, juin 1941, p. 853.

Azemar et Lepinay. — Choc grave et crises convulsives; coma après injections de novarsénobenzol. Soc. de méd. et d'hyg. du Maroc, 5 mars 1924.

Buttner (Jenny). — Contribution à l'étude de la toxicité des arsénobenzènes. Thèse Paris, 1933, p. 369.

Chavany et Tournay. — Apoplexie séreuse post arsénobenzolique. *Rev. neurol.*, déc. 1931, p. 798.

Cathala, Anzepy (P.) et Brault. — Deux cas d'apoplexie séreuse chez l'enfant. Soc. de pédiat. de Paris, 26 avril 1938.

Degos (R.), Delort (J.) et Capron (P.). — Encéphalite hémorragique mortelle par 914. *Bull. de la Soc. franç. de dermatol. et de syphiligr.*, juill.-août 1943, p. 198.

Degos, Delort, Hewitt et Pinard. — Apoplexie séreuse mortelle par l'arsénone (Dichlorarsine). Soc. de dermatol., 5-8 mars 1945.

Decrop et Salle. — Accidents et résultats de la médication arsénobenzolique intraveineuse. A propos de 10.000 observations recueillies au Dispensaire de Fez. *Ann. des mal. vénér.*, déc. 1923, p. 897.

Dirks, Dielt et Chabardes. — Sur un cas d'accident nerveux survenu après injection de novarsénobenzol. *Gaz. hebd. des sc. méd. de Bordeaux*, n° 15, 13 avril 1931, p. 231.

Elliott (D.-C.) et collaborateurs. — Evaluation de l'arsénothérapie à doses massives. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1941, vol. 117, n° 14, p. 1160-1168.

Gaté, Thiers et Cuilleret. — Sur le rôle de la sensibilisation dans les accidents de l'arsénothérapie. *C. R. de la Soc. de biol.*, CVI, n° 11, 16 mars 1931, p. 1031.

Gennes (L. de). — Accidents de l'arsénothérapie. *Progrès médical*, 17 oct. 1936, p. 1593.

Giacardy (F.). — Un cas de mort après une injection intraveineuse de 0,30 de novarsénobenzol. *Bull. de la Soc. franç. de dermatol. et de syphiligr.*, 1924, p. 225.

Gjessing (Ch.) (Oslo). — Le complexe symptomatique angioneurotique au cours du traitement par les arsénobenzènes. *Acta dermatol. vénér.*, vol. XV, mars 1934, p. 59.

Gougerot (A.). — Eveil d'infection neurotrope à virus filtrant à la suite d'arsénothérapie chez des syphilitiques. *Bull. de la Soc. franç. de dermatol. et de syphiligr.*, n° 5, mai 1935, p. 794.

Gougerot (H.), Duperrat (P.), Pignet et Brault. — Mort par encé-

phalite, apoplexie « blanche » arsenicale. *Bull. de la Soc. franç. de dermatol. et de syphiligr.*, juill.-août 1943, p. 198.

Kopaczewski. — Les accidents consécutifs à l'emploi des arsénobenzènes. Soc. de thérap., 10 janv. 1925.

Lacapère. — Accidents mortels au cours du traitement de la syphilis par les composés arsenicaux (5 obs., dont une avec autopsie). *Bull. et Mém. de la Soc. franç. de dermatol. et de syphiligr.*, 1919, p. 119.

Lazo Garcia (L.). — Traitement de l'encéphalite hémorragique néo-arsénobenzolique. *Actas dermosifilo*, juin 1941, p. 847.

Leifer (W.), Chargin (L.) et Hyman (H.-T.). — Arsénothérapie à doses massives de la syphilis récente au moyen de la méthode au goutte à goutte intraveineux. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1941, vol. 117, n° 14, p. 1154-1160.

Leredde. — Propositions sur la pathogénie des accidents mortels de l'arsénobenzol et le mécanisme de l'apoplexie séreuse. *Bull. et Mém. de la Soc. franç. de dermatol. et de syphiligr.*, 1919, p. 116.

— L'apoplexie séreuse est due à une réaction spécifique. *Bull. et Mém. de la Soc. franç. de dermatol. et de syphiligr.*, 10 avril 1924, p. 178.

Linossier, Ardouin (Mme) et Rouget (Mlle). — Quelques cas d'apoplexie séreuse chez l'enfant au cours du traitement par les arsénobenzènes. *Bull. de la Soc. de pédiat. de Paris*, 1938, p. 286.

Lœper (M.), Tzanck (A.), etc. — Un cas de mort par surrénalite hémorragique après injections massives de novarsénobenzol. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, n° 16, 1938, p. 767.

Massias (Ch.). — Les accidents de l'arsénothérapie. *Rev. Méd. franç. de l'Extrême-Orient*, 1938, p. 1033.

May. — Un cas de mort par le Tréparsol. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 2 juill. 1926, p. 1176.

Milian (G.). — La crise nitritoïde et l'apoplexie séreuse du salvarsan peuvent être empêchées et guéries par l'adrénaline.

Bull. de la Soc. franç. de dermatol. et de syphiligr. de Paris, 1914, p. 104.

— L'apoplexie séreuse au cours du traitement arsenical de la syphilis. *Bull. de la Soc. franç. de dermat. et de syphiligr.*, 14 févr. 1924, p. 58.

— A propos de la communication du Docteur Massot. — Difficulté d'interprétation de certains accidents de l'arsénothérapie. *Bull. de la Soc. franç. de dermatol. et de syphiligr.*, déc. 1933, p. 1664.

— Apoplexie séreuse arsenicale. *Rev. franç. de dermatol. et vénér.*, nos 9-10, 1937, p. 388.

— Un cas d'apoplexie séreuse arsenicale. *Rev. franç. de dermatol. et de vénér.*, sept-oct. 1937, p. 407-428.

— Accidents cérébraux biotropiques directs de l'arsénobenzol. *Rev. franç. de dermatol. et de vénér.*, nos 9-10, 1937, p. 419.

— Les accidents cérébraux du novarsénobenzol. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 1939, p. 176.

— Erythème du neuvième jour et accidents cérébro-méningés. *Bull. de la Soc. franç. de dermatol. et de syphiligr.*, 8 mai 1941.

Miljan (G.) et Garnier. — Apoplexie séreuse par le Tréparsol. *Rev. franç. de dermatol. et de vénér.*, juin 1928, p. 359.

Noussitou (F.). — Accident postarsénobenzolique mortel. *Rev. argent. de dermatol.*, vol. 23, n° 1, 1939, p. 149.

— La fréquence des accidents par les arsénobenzols. Statistique de sept ans dans les services de la chaire. *Rev. argent. de dermatol.*, 1936, p. 290.

Paley (S. S.) et Pleshitt. — Hemorragic encephalitis in pregnancy following antisyphilitic therapy with neoarsphenamine. *Amer. Journ. syphiligr.*, vol. 23, 401, 1939, p. 69.

Petges (G.). — Apoplexie séreuse survenue quelques heures après une injection de 6 centigrammes de sulfarsénol par voie sous-cutanée. IIe Congr. de dermatol. et de vénér. de langue franç., Strasbourg, 25-27 juill. 1923.

Rivalier (E.), Pham-Hun-Chi, Decourt (Ph.) et Brocard (H.). — Etude expérimentale de certains accidents dus aux arséno-

benzènes. Rôle du système neuro-végétatif dans leur production. *Ann. de dermatol. et de syphiligr.*, 7e série, vol. 10, n° 3, 1939, p. 192.

Rocher (L.). — Des accidents nerveux du novarsénobenzol. Thèse Paris, 1938, n° 323.

Rosahn (P. D.). — Fatal hemorragic encephalitis following arsenical treatment of syphilis. *Urol. and Cut. Rev.*, 44, n° 8, 1940, p. 488.

Rouguier. — Etat de mal épileptique survenu au cours du traitement d'un accident primaire. Sa pathogénie. *Bull. de la Soc. franç. de dermatol. et de syphiligr.*, juill. 1935, R. N., p. 1012.

Sarrouy (R.). — De la perméabilité méningée aux dérivés arsenicaux. Thèse Lyon, 1936, n° 32.

Sidi (E.). — Contribution à l'étude des accidents de la chimiothérapie. Thèse Paris, 1932, n° 583.

Spillmann, Fruhuisholz et Watin. — A propos de deux cas de mort au cours d'un traitement par intraveineuses arsenicales. *Bull. de la Soc. franç. de dermatol. et de syphiligr.*, R. N., 22 juin 1928, p. 511.

Touraine (A.), Cheramy (P.) et Hadengue. — Mort au cours d'un traitement arsenical. Dosage de l'A. S. dans quelques viscères. *Bull. de la Soc. de dermatol. et de syphiligr.*, nov.-déc. 1943, p. 329.

Tzanck (A.). — Intoxication et intolérance. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 31 janv. 1930, p. 149.

— Intolérance et biotropisme. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 21 mars 1930, p. 508.

— De l'intolérance à l'anaphylaxie. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 14 févr. 1930, p. 228.

Tzanck (A.) et Léwi (S.). — L'encéphalopathie arsenicale. Etude clinique et étude pathogénique. *Ann. de dermatol.*, 1939, p. 752; 1939-1940, p. 893.

Tzanck (A.), Duperrat et Lewi (S.). — Arsénothérapie massive intraveineuse par instillation goutte à goutte. *Journ. de méd. de Paris*, n° 14, 1938, p. 28; n° 17, 1938, p. 341.

— Le traitement novarsenical massif par instillations intraveineuses goutte à goutte. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 1938, n° 6, p. 268.

— Arsénothérapie massive par instillations veineuses goutte à goutte (et disc.). *Bull. de la Soc. franç. de dermatol. et de syphiligr.*, 1937, n° 7, p. 2028.

Tzanck (A.), Pautrat et Molins. — Arsénothérapie massive par instillations veineuses goutte à goutte (et disc.). *Bull. de la Soc. franç. de dermatol. et de syphiligr.*, n° 9, p. 2110.

— Le traitement massif arsenical de la syphilis. *Bruxelles médical*, vol. 18, n° 52, 1938, p. 1642.

Weber (J.-A.). — Etude sur les cas de morts imputables aux injections des arsenicaux. Thèse Strasbourg, 1933, n° 28.

Etat de mal épileptique.

Alajouanine, Marquezy, Hornet et Ladet (Mlle). — Œdème cérébro-méningé et état de mal épileptique. Soc. de neurol., 6 janv. 1938.

— Les lésions du système nerveux au cours du syndrome malin toxi-infectieux. Soc. méd. des hôp. de Paris, 1er juill. 1938.

— La mort rapide au cours de l'eczéma du nourrisson. Rôle du système neuro-végétatif. Soc. de pédiat., 15 mars 1938.

Baboneix (L.). — Le rôle de la syphilis congénitale dans le déterminisme de l'épilepsie. IVe Congr. internat. de pédiat., Rome, 26-30 sept. 1937.

Decourt (Jacques) et Siradon. — Etat de mal épileptique instantanément guéri par une injection intrarachidienne d'air. Soc. méd. des hôp., 8 nov. 1940.

Ferriero (A.). — Traitement de l'état de mal épileptique. Soc. de neurol., 1er févr. 1940.

Gennes (de). — Deux observations de l'état de mal épileptique arrêté par l'acétylcholine. Soc. méd. des hôp. de Paris, 11 mars 1942.

Léger et Perreau. — Etat de mal épileptique guéri instantanément par une injection d'air par voie lombaire. Soc. méd. des hôp. de Lyon, 2 juin 1942.

Puech. — Etat de mal épileptique en rapport avec une crise d'ulcus gastrique. Soc. des sc. méd. de Montpellier, 17 avril 1943.

Riser, Gayral, Géraud et Lavitry (Mlle). — Contribution à la pathogénie de l'épilepsie. *Revue médicale*, 12 déc. 1942, n° 53, p. 754.

Toulouse (E.) et Marchaud (L.). — De l'état de mal épileptique. *Presse médicale*, 5 juill. 1922, p. 565 (Bibliographie).

TABLE DES MATIERES

CHAPITRE I. — **Historique** 9

CHAPITRE II. — **Etude chimique** 13
Posologie 18
Pharmacodynamie 19
Elimination 23
Toxicité 27

CHAPITRE III. — **Etude clinique** 29
Action sur les spirochètes du chancre 30
Action sur le chancre 31
Action sur les accidents secondaires 32
Action chez la femme enceinte 34

CHAPITRE IV. — **Action sur la sérologie** 56

CHAPITRE V. — **Equilibre des protéines du sérum** 59

CHAPITRE VI. — **Incidents et accidents** 61
Douleur dans le bras 61
Choc dentaire 62
Sclérose veineuse 65
Fièvre 67
Incidents digestifs 70
Toxicodermies 74
Erythème 74
Urticaire 75
Vertiges 80
Apoplexie séreuse 81
Syndrome agranulocytaire 87

Conclusions 89

Bibliographie 92

Dépôt légal effectué en 1945 (3e trimestre).

23525, — Imprimeries Delmas, Bordeaux. 31.0192. — 1945.